

Receipt TO 09 DEC 2004

10/517446

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/07382

10.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 6月12日

出願番号  
Application Number: 特願2002-171400  
[ST. 10/C]: [JP 2002-171400]

出願人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社

REC'D 25 JUL 2003

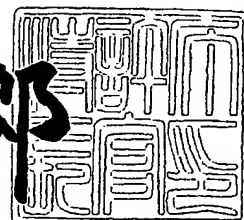
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3054743

【書類名】 特許願  
【整理番号】 132973  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D209/14

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 上野 能秀

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 野口 毅

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 廣田 浩太郎

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 沢田 信行

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

【氏名】 梅染 卓志

## 【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100121588

【弁理士】

【氏名又は名称】 五十部 穰

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

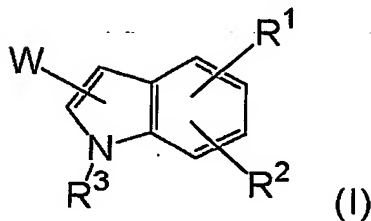
【書類名】 明細書

【発明の名称】 インドール類およびそれを含む医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

【化 1】



〔式中、 $R^1$ は置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1e}$   
 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$ もしくは $-X$   
 $-R^{1d}$ で表される基を表し（式中、 $X$ は単結合または式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-$   
 $N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{1c})-$ 、または $-$   
 $C(=O)NH SO_2-$ で表される基を表し、 $R^{1e}$ は単結合、または置換もし  
 くは無置換の低級アルキレン基を表し、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、および $R^{1c}$ はそれぞ  
 れ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表すが、 $R$   
 $^{1a}$ および $R^{1b}$ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に式： $-O$   
 $-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ  
 基を形成していてもよく（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたは置換さ  
 れていてもよい）、 $R^{1d}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基ま  
 たは置換もしくは無置換のフェニル基を表す。）

$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換  
 もしくは無置換の低級アルケニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、水酸基、  
 低級アルコキシ基を表すか、または

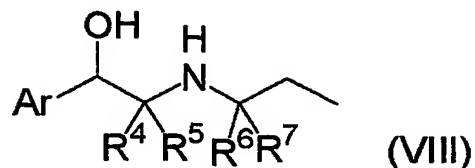
$R^1$ と $R^2$ が一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ  
 基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく

$R^3$ は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表し、

$W$ は式 (I) で表されるインドール環の2位または3位に結合している下記式

(VIII) で表される基を表す:

【化2】

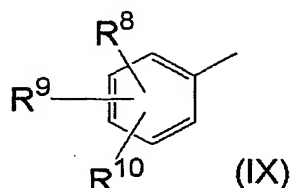


(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子または置換していてもよい低級アルキル基であり、

$Ar$ は以下の式 (IX)、式 (X)、または式 (XII) で表される基を表す;

式 (IX):

【化3】



$R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のベンジルオキシ基、水酸基、ニトロ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルアミノ基、置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニルアミノ基、または置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルアミノ基を表す。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、アミノ基または置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、または、

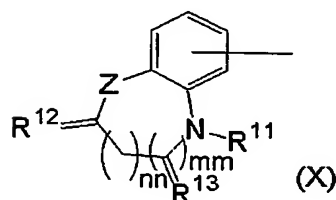
$R^8$ 、 $R^9$ 、および $R^{10}$ のうち2つが一緒になってメチレンジオキシ基を形

成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、または、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>のうち2つが一緒になって式： $-NR^{8a}C(=O)CR^{8b}=CR^{8c}-$ で表される基（R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、およびR<sup>8c</sup>は同一または異なって水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す）を形成してもよい。

但し、R<sup>1</sup>が置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$ もしくは $-X-R^{1d}$ で表される基であり、かつ、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、およびR<sup>10</sup>がともに水素原子である場合、R<sup>8</sup>は3位に置換したハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基ではない。)で表される基、式(X)：

【化4】



(式中、Zは酸素原子または硫黄原子を表し、

R<sup>11</sup>は水素原子、低級アルキル基、または式： $-SO_2R^{14}$ もしくは式： $-NR^{15}R^{16}$ で表される基（式中、R<sup>14</sup>は置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、または置換もしくは無置換のベンジル基を表す）を表し、

R<sup>12</sup>は酸素原子、硫黄原子またはH<sub>2</sub>を表し、

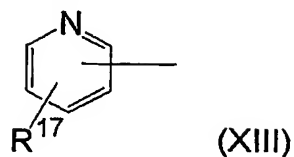
R<sup>13</sup>は酸素原子またはH<sub>2</sub>を表し、

nnおよびmmはそれぞれ0または1を表す。)

で表される基、または

式(XIII)：

## 【化5】



(式中、 $R^{17}$ は水素原子、ハロゲン原子、またはシアノ基を表す)で表される基)

で表されるインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

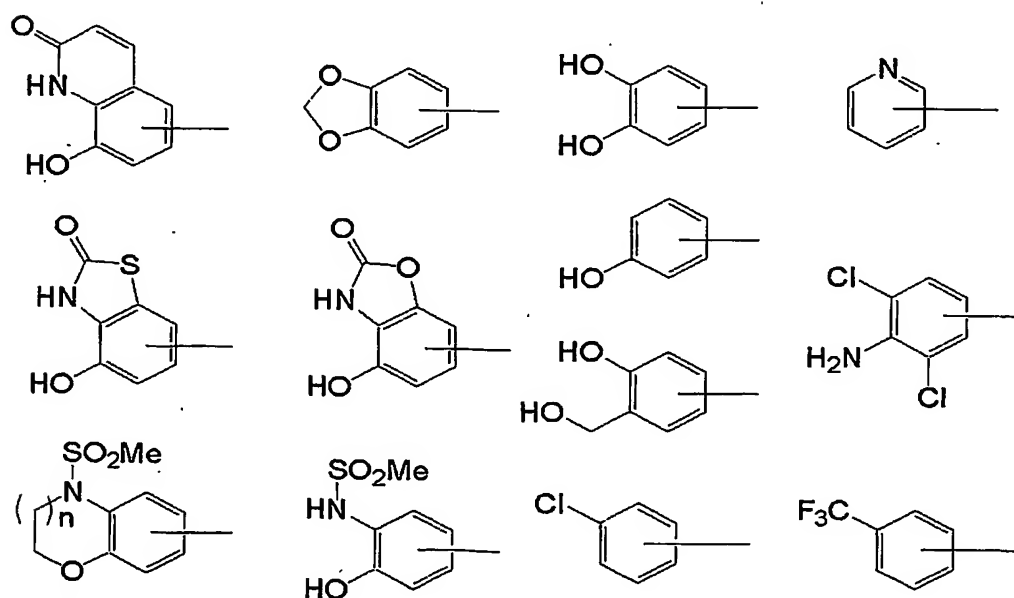
【請求項2】 Wが式(I)で表される化合物のインドール環の3位に結合している、請求項1記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】  $R^1$ が式(I)で表される化合物のインドール環の5、6、または7位に結合しており、 $R^2$ が水素原子である、請求項2記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】  $R^2$ が水素原子以外の基であって、 $R^1$ または $R^2$ の一方がインドール環の6位に結合しており、他方が7位に結合している、請求項2記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】 Arが下記の置換基群:

## 【化6】



(式中、nは0、1、または2を表す)

から選ばれる基である、請求項2-4のいずれか一項に記載の化合物または薬学

的に許容されるその塩。

【請求項6】  $R^1$ が式： $-X-R^1e-C(=O)NR^1aR^1b$ または  
 $-X-R^1e-C(=O)OR^1a$ で表される基であり、

Xが単結合または式： $-O-$ で表される基であり、

$R^1a$ および存在する場合には $R^1b$ がそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 無置換の低級アルキル基、

(iii) 1または同一または異なって複数の置換基により置換された低級アルキル基であって、当該置換基はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、水酸基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、カルバモイル基、インドリル基、グアニジノ基、およびイミダゾリル基、ならびに水酸基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる、または

(iv)  $R^1a$ および $R^1b$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるか、またはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）、

である、請求項1～5のいずれか一項に記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】  $R^1$ が式： $-X-R^1e-C(=O)NR^1aR^1b$ で表される基であり、当該式中の式： $NR^1aR^1b$ で表される基が、N末端で上記式中のカルボニル基と結合したアミノ酸またはアミノ酸エステル残基であって、 $R^1a$ および $R^1b$ が環を形成していない場合にはN末端の窒素原子上に $R^1a$ が結合した基であり、

Xおよび $R^1e$ が単結合である、

請求項6記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】  $R^1$ が式： $-C(=O)NR^1aR^1b$ で表される基であり

$R^1a$ および $R^1b$ がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換

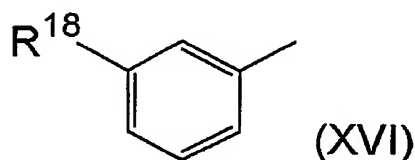
の低級アルキル基であるか、または  $R^{1a}$  および  $R^{1b}$  がそれらが結合する窒素原子と一緒に環中に式:  $-O-$  または  $-NH-$  で表される基を含有していてもよい 3~8 員の飽和環状アミノ基 (当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい) を形成しており、

$R^2$  が水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、水酸基、または低級アルコキシ基であり、

$R^4$  および  $R^5$  がともに水素原子であり、

Ar が式 (XVI) :

【化 7】



(式中、 $R^{18}$  はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す) で表される基である、請求項 1 または 2 記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】 請求項 1~8 のいずれか一項記載のインドール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 10】 請求項 1~8 のいずれか一項記載のインドール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用である新規なインドール類およびその薬学的に許容される塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

交感神経の  $\beta$ -アドレナリン受容体には  $\beta 1$ 、 $\beta 2$  および  $\beta 3$  として分類され

る3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

例えば、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 $\beta 2$ -アドレナリン受容体は主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、胃、前立腺等にも存在することが知られており、当該受容体を介する刺激により脂肪の分解亢進作用、腸管運動の抑制作用、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている。

また、最近、ヒト膀胱にも主として $\beta 3$ -アドレナリン受容体が存在し、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱が弛緩することが報告されている。

これまでに多くの $\beta 1$ -アドレナリン受容体刺激薬および $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

一方、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療薬としての有用性が見出されている。現在、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究開発が盛んに行われ、例えば国際公開公報WO96/16938号公報に記載された化合物などが知られているが、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬として上市されるには至っていない。

それ故、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が大いに望まれている。

より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が望まれている。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬、より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬を提供することにある。

## 【0004】

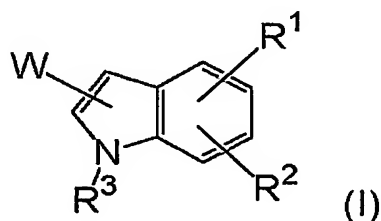
## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、前記式(I)で表されるインドール誘導体およびその薬学的に許容される塩が優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することを見出し、本発明を成すに至った。

即ち、本発明は、下記のものに関する。

〔1〕 式(I)：

## 【化8】



〔式中、 $R^1$ は置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1e}$   
 $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$ もしくは $-X$   
 $-R^{1d}$ で表される基を表し(式中、 $X$ は単結合または式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1c})-$ 、 $-N(R^{1c})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{1c})-$ 、または $-C(=O)NHSO_2-$ で表される基を表し、 $R^{1e}$ は単結合、または置換もしくは無置換の低級アルキレン基を表し、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、および $R^{1c}$ はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表すが、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ がそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、環中に式： $-O$

—または—NH—で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基を形成していてもよく（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたは置換されていてもよい）、 $R^{1d}$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基または置換もしくは無置換のフェニル基を表す。）

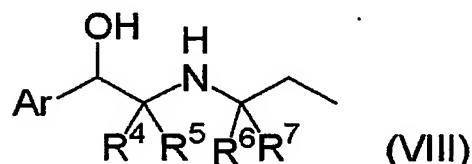
$R^2$ は水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルケニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、水酸基、低級アルコキシ基を表すか、または

$R^1$ と $R^2$ が一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく

$R^3$ は水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表し、

Wは式(I)で表されるインドール環の2位または3位に結合している下記式(VIII)で表される基を表す：

【化9】

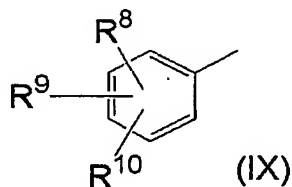


（式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子または置換していてもよい低級アルキル基であり、

Arは以下の式(IX)、式(X)、または式(XII)で表される基を表す；

式(IX)：

【化10】



$R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキ

シル基、置換もしくは無置換のベンジルオキシ基、水酸基、ニトロ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のベンゼンスルホニル基、置換もしくは無置換の低級アルキルチオ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルフィニル基、メルカプト基、シアノ基、アミノ基、置換もしくは無置換の低級アルカノイルアミノ基、置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基、置換もしくは無置換の低級アルキルスルホニルアミノ基、または置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルアミノ基を表す。

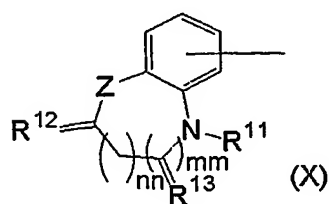
R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、アミノ基または置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、または、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、および R<sup>10</sup> のうち 2 つが一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、該メチレンジオキシ基はカルボキシル基または低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよく、または、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、および R<sup>10</sup> のうち 2 つが一緒になって式： $-NR^{8a}C(=O)CR^{8b}=CR^{8c}-$  で表される基 (R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、および R<sup>8c</sup> は同一または異なって水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す) を形成してもよい。

但し、R<sup>1</sup> が置換もしくは無置換の低級アルキル基、または式： $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$  もしくは  $-X-R^{1d}$  で表される基であり、かつ、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、および R<sup>10</sup> がともに水素原子である場合、R<sup>8</sup> は 3 位に置換したハロゲン原子もしくはトリフルオロメチル基ではない。) で表される基、式 (X) :

【化 11】



(式中、Z は酸素原子または硫黄原子を表し、

$R^{11}$ は水素原子、低級アルキル基、または式： $-SO_2R^{14}$ もしくは式： $-NR^{15}R^{16}$ で表される基（式中、 $R^{14}$ は置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、または置換もしくは無置換のベンジル基を表す）を表し、

$R^{12}$ は酸素原子、硫黄原子または $H_2$ を表し、

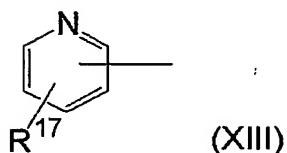
$R^{13}$ は酸素原子または $H_2$ を表し、

$nn$ および $mm$ はそれぞれ0または1を表す。）

で表される基、または

式(XIII)：

【化12】



（式中、 $R^{17}$ は水素原子、ハロゲン原子、またはシアノ基を表す）で表される基）]

で表されるインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

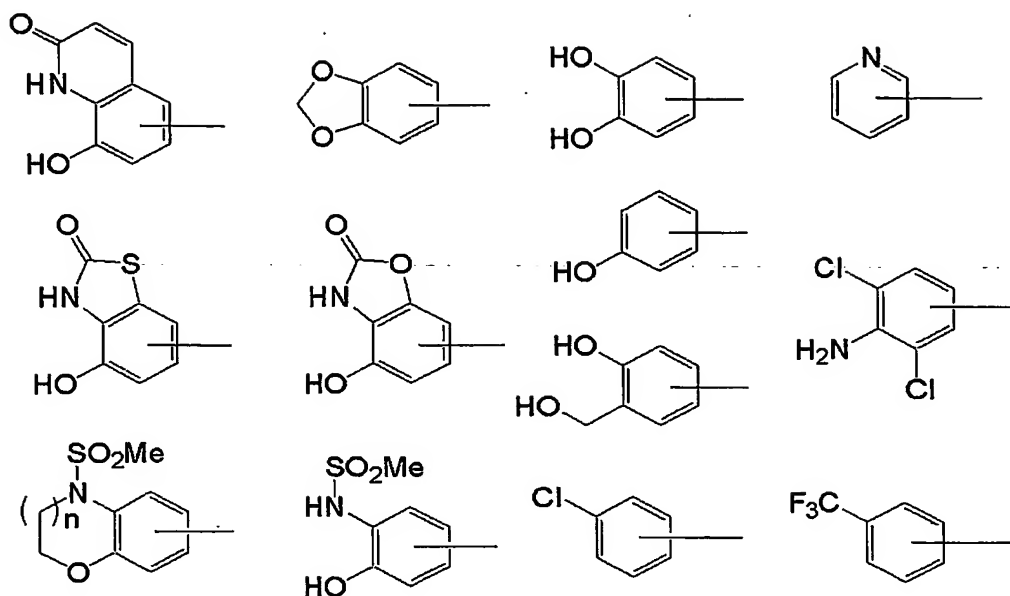
〔2〕  $W$ が式(I)で表される化合物のインドール環の3位に結合している、〔1〕記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔3〕  $R^1$ が式(I)で表される化合物のインドール環の5、6、または7位に結合しており、 $R^2$ が水素原子である、〔2〕記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔4〕  $R^2$ が水素原子以外の基であって、 $R^1$ または $R^2$ の一方がインドール環の6位に結合しており、他方が7位に結合している、〔2〕記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔5〕  $A_r$ が下記の置換基群：

## 【化13】



(式中、nは0、1、または2を表す)

から選ばれる基である、〔2〕－〔4〕のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

〔6〕  $R^1$ が式： $-X-R^1e-C(=O)NR^1aR^1b$ または  
 $-X-R^1e-C(=O)OR^1a$ で表される基であり、

Xが単結合または式： $-O-$ で表される基であり、

$R^1a$ および存在する場合には $R^1b$ がそれぞれ独立して、

(i) 水素原子、

(ii) 無置換の低級アルキル基、

(iii) 1または同一または異なって複数の置換基により置換された低級アルキル基であって、当該置換基はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、水酸基、アルコキシ基、メルカプト基、アルキルチオ基、カルバモイル基、インドリル基、グアニジノ基、およびイミダゾリル基、ならびに水酸基で置換されていてもよいフェニル基から選ばれる、または

(iv)  $R^1a$ および $R^1b$ が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるか、またはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい

)、

である、〔1〕－〔5〕のいずれかに記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

〔7〕  $R^1$ が式： $-X-R^{1e}-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、当該式中の式： $NR^{1a}R^{1b}$ で表される基が、N末端で上記式中のカルボニル基と結合したアミノ酸またはアミノ酸エステル残基であって、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ が環を形成していない場合にはN末端の窒素原子上に $R^{1a}$ が結合した基であり、

$X$ および $R^{1e}$ が単結合である、

〔6〕 記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

〔8〕  $R^1$ が式： $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$ で表される基であり、

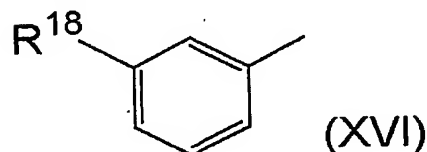
$R^{1a}$ および $R^{1b}$ がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは無置換の低級アルキル基であるか、または $R^{1a}$ および $R^{1b}$ がそれらが結合する窒素原子と一緒に環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基（当該飽和環状アミノ基は無置換であるかまたはカルボキシ基もしくは低級アルコキシカルボニル基によって置換されていてもよい）を形成しており、

$R^2$ が水素原子、ハロゲン原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、水酸基、または低級アルコキシ基であり、

$R^4$ および $R^5$ がともに水素原子であり、

$A_r$ が式 (XVI) :

【化14】



（式中、 $R^{18}$ はハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表す）で表される基である、〔1〕または〔2〕記載のインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

〔9〕 〔1〕～〔8〕のいずれかに記載のインドール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

〔10〕 〔1〕～〔8〕のいずれかに記載のインドール誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、頻尿、尿失禁、うつ病、または胆石の治療剤。

#### 【0005】

以下、本明細書で使われる用語について詳説する。なお、他に指示のない限り、それぞれの基の説明は、その基が他の置換基の一部である場合にも該当する。

#### 【0006】

「置換ベンゼン」、「置換フェニル基」および「置換アリール基」の置換基は1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$  (C1～C8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のウレア基、置換もしくは無置換のスルホンアミド基、式： $-C(O)NH SO_2$  (C1～C8アルキル) で表される基等を挙げることができる（上記式において、pは0、1または2である。以下同じ）。

#### 【0007】

「アリール基」としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基が挙げられる。

#### 【0008】

「アラルキル基」のアリール部分としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基が、アルキル部分としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素原子数5以下のアルキル基が挙げられる。代表的なアラルキル基は例えばベンジル基、1-または2-フェネチル基等が挙げられる。

#### 【0009】

「置換アラルキル基」の置換基は、アリール部分および／またはアルキル部分に1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$  (C1～C8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のアミド基、置換もしくは無置換のウレア基、置換もしくは無置換のスルホンアミド基、式： $-C(O)NH SO_2$  (C1～C8アルキル) で表される基等を挙げることができる。

#### 【0010】

「アルキル基」には「低級アルキル基」が含まれる。「低級アルキル基」としては、別段の指摘がない限り、C1～C8の炭素数を持つ直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基が挙げられ、より具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチルのような直鎖または分枝鎖の基、n-ペンチル、n-ヘキシル、2-メチルペンチルなどのようなさらに高級な同族体と異性体が挙げられる。

#### 【0011】

「置換アルキル基」の置換基は1個または複数個置換していてもよく、そのような置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8アルコキシ基、C1～C8アルコキシカルボニルオキシ基、C3～C8シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、水酸基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$  (C1～C8アルキル) で表される基、C3～C8シクロアルキル基、置換もしくは無置換のアミノ基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロ環基等の基を挙げることができる。

#### 【0012】

「アルケニル基」には「低級アルケニル基」が含まれる。「低級アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、

ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数 8 以下のアルケニル基が挙げられる。

【0 0 1 3】

「アルキレン基」には「低級アルキレン基」が含まれる。「低級アルキレン基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の炭素原子数 8 以下のアルキレン基が挙げられる。

【0 0 1 4】

「置換アルケニル基」および「置換アルキレン基」の置換基は 1 個または複数個置換していてもよく、置換基としては前記「置換アルキル基」の置換基と同様な基が挙げられる。

【0 0 1 5】

「置換もしくは無置換のアルコキシ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に酸素原子が 1 つ結合した基が挙げられる。

【0 0 1 6】

「置換もしくは無置換のアルキルチオ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に硫黄原子が 1 つ結合した基が挙げられる。

【0 0 1 7】

「置換もしくは無置換のアルキルスルフィニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-SO-$ で表される基が 1 つ結合した基が挙げられる。

【0 0 1 8】

「置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-SO_2-$ で表される基が 1 つ結合した基が挙げられる。

【0 0 1 9】

「置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $-OC(=O)-$ で表される基の酸素原子側が結合した基が挙げられる。

【0 0 2 0】

「置換もしくは無置換のアルカノイル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $\text{—C(=O)—}$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

#### 【0021】

「置換もしくは無置換のアルカノイルアミノ基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $\text{—NH—C(=O)—}$ で表される基の炭素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が置換していてもよい基が挙げられる。

#### 【0022】

「置換もしくは無置換のアルキルアミノカルボニル基」としては、置換もしくは無置換のアルキル基の結合部位に式： $\text{—C(=O)—NH—}$ で表される基の窒素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が置換していてもよい基が挙げられる。

#### 【0023】

「ハロゲン原子」としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、および沃素原子が挙げられる。

#### 【0024】

「置換もしくは無置換のモノもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の水素が一つまたは両方が独立に、置換もしくは無置換のアルキル基で置換された基が挙げられる。

#### 【0025】

「置換もしくは無置換のアミド基」は、 $\text{—NR}^{19}\text{COR}^{20}$ で表される基であり、 $\text{R}^{19}$ としては水素原子、C1～C8アルキル等が挙げられ、 $\text{R}^{20}$ としては、C1～C8ハロアルキル基、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

#### 【0026】

「置換もしくは無置換のスルホンアミド基」は $-NR^{21}SO_2R^{22}$ で表される基であり、 $R^{21}$ としては水素原子、 $C1\sim C8$ アルキル等が挙げられ、 $R^{22}$ としては、 $C1\sim C8$ ハロアルキル基、 $C1\sim C8$ アルキル基、 $C2\sim C8$ アルケニル基、 $C3\sim C8$ シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられる。

#### 【0027】

「置換もしくは無置換のアルキルスルホニルアミノ基」は $-NR^{23}SO_2R^{24}$ で表される基であり、 $R^{23}$ としては $C1\sim C8$ ハロアルキル基、 $C1\sim C8$ アルキル基、 $C2\sim C8$ アルケニル基、 $C3\sim C8$ シクロアルキル基、フェニル基、アラルキル基、ヘテロ環基等が挙げられ、 $R^{24}$ としては $C1\sim C8$ アルキル基等が挙げられる。

#### 【0028】

「置換アミノ基」は、アミノ基の水素原子の一つまたは両方が独立に、例えば $C1\sim C8$ アルキル基、 $C2\sim C8$ アルケニル基、 $C1\sim C8$ アルコキシ基、水酸基等の基で置換されたアミノ基を意味する。

#### 【0029】

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

#### 【0030】

「ヘテロ環」としては、5員環もしくは6員環の芳香族ヘテロ環または飽和もしくは不飽和脂肪族ヘテロ環が挙げられ、例えばピリジン環、イミダゾール環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、チアゾール環、イソチアゾール環、イソチアゾリン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、イソオキサゾリン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、ピラゾリン環、イミダゾリン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、ピロリジン環、ピペリジン環、などの、窒素、酸素、硫黄原子から選ばれた1～4個のヘテロ原子と炭素原子で構成される5員環もしくは6員環ヘテロ環が挙げられる。

## 【0031】

「ヘテロ環」の置換基としては、例えばハロゲン原子、C1～C8アルキル基、C2～C8アルケニル基、C1～C8アルコキシ基、水酸基、メルカプト基、式： $-S(O)_p$  (C1～C8アルキル) で表される基、カルボキシ基、C1～C8アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基等の置換基が挙げられ、独立に1～2個選ばれる。

## 【0032】

「ヘテロ環基」としては、上記「ヘテロ環」の水素原子が結合手に変わったものを意味し、「ヘテロ環基」の置換基としては、上記「ヘテロ環」の置換基と同様のものが挙げられる。

## 【0033】

環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基として具体的には、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ペラジニル、モルホリノ等が挙げられる。

環中に式： $-O-$ または $-NH-$ で表される基を含有していてもよい3～8員の飽和環状アミノ基の置換基としては上記「ヘテロ環」の置換基と同様のものが挙げられる。

## 【0034】

「アミノ酸残基」とは、アミノ酸のN末端の水素原子が結合手に変わった基を意味する。「アミノ酸エステル残基」とは、アミノ酸残基のカルボキシ基（複数ある場合には少なくとも1つ）の水素原子がアルキル基、アリール基、またはアラルキル基に置き換わった基が挙げられる。

## 【0035】

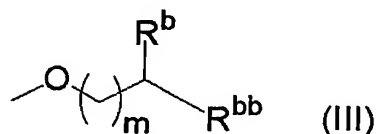
インドリル基としては1-インドリル基および2-インドリル基が挙げられる。

## 【0036】

イミダゾリル基としては2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、および5-イミダゾリル基が挙げられる。

## 【0037】

式(I)で表される化合物の $R^1$ が、式： $-X-R^{1e}-C(=O)OR^{1a}$ で表される基である場合、より具体的には次の式で表される基が挙げられる。



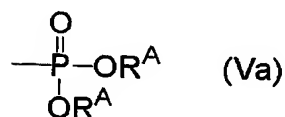
(式中、 $R^b$ は水素原子、置換もしくは無置換の低級アルキル基、置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基、 $R^{bb}$ は置換もしくは無置換の低級アルコキシカルボニル基またはカルボキシ基、 $m$ は0-3の整数である)

で表される基。

## 【0038】

式(I)で表される化合物の $R^1$ が、式： $-X-R^{1d}$ で表される基である場合、より具体的には式： $-O(CH_2)_p-R^c$ で表される基

(式中、 $R^c$ は置換もしくは無置換の低級アルカノイル基、水酸基、シアノ基、置換もしくは無置換のフェニル基、置換もしくは無置換のヘテロ環基、置換もしくは無置換のモノ若しくはジ低級アルキルアミノカルボニル基、または下記式(Va)：



(式中、 $R^A$ は水素原子または低級アルキル基を表す)で表される基を表し、 $p$ は1-4の整数を表す)が挙げられる。

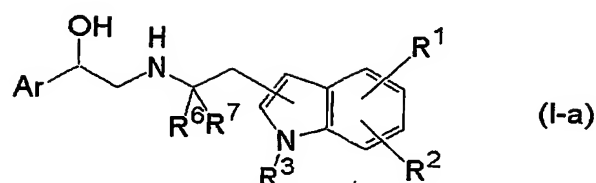
## 【0039】

本発明の化合物は、例えば以下に述べる方法により製造することができる。

製法(a)：

本発明化合物のうち、式(VIII)における置換基 $R^4$ および $R^5$ が水素原子である化合物、すなわち、下記式(I-a)：

## 【化15】



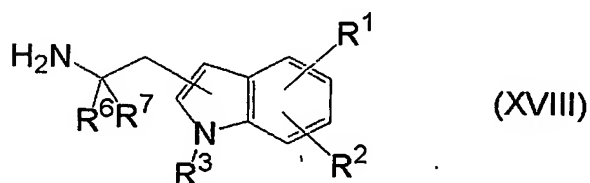
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、および $Ar$ は前記と同じ意味を表す〕  
で表される化合物は、下記式 (XVII) :

## 【化16】



〔式中、 $Ar$ は前記と同じ意味を表す〕  
で表される化合物を下記式 (XVIII) :

## 【化17】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は前記と同じ意味を表す〕  
で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

## 【0040】

本反応は適当な溶媒中または無溶媒下で行われる。使用する溶媒は原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであり、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、ペントルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチル、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は単独でまたは2種以上混合して用いられる。

なお、式 (XVIII) で表される化合物が塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩のような酸付加塩の形である場合には、本反応は塩基の存在下に行われる。

塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ金属塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ金属塩、またはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。

#### 【0041】

反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、室温ないし約 150℃、好ましくは約 25℃ないし約 100℃である。

本製法において、原料化合物である式 (XVII) で表される化合物および式 (XVIII) で表される化合物が不斉炭素を有している場合、その不斉炭素に関する立体配置は、生成物である式 (I-a) で表される化合物において保持されている。すなわち、例えば、R 体である式 (XVII) で表される化合物と、R 体である式 (XVIII) で表される化合物からは (R, R) の立体配置を有する本発明化合物が得られる。

前記式 (XVII) で表される化合物の光学活性体は、文献記載の方法（例えば Bloom, J. D. らの方法 (J. Med. Chem., 35, 3081-3084 (1992))、または Eliel, E. L. および Delmonte, D. W. の方法 (J. Org. Chem., 21, 596-597 (1956))）に準じて製造することができる。

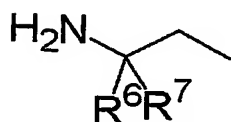
前記式 (XVIII) で表される化合物の光学活性体は、文献記載の方法（例えば Repke, D. B. および Ferguson, W. J. の方法 (J. Heterocycl. Chem., 13, 775-778 (1976))）に準じて製造することができる。

#### 【0042】

前記式 (XVIII) で表される原料化合物は、文献（例えば J. Org. Chem., 25, 1548-1558 (1960)）に記載の方法に従って製造することができる。

また、上記式 (XVIII) で表される原料化合物のうち、下記構造：

#### 【化18】



〔式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は前記と同じ意味を表す〕

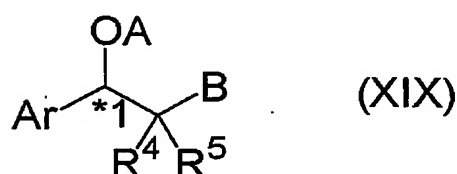
で表される部分がインドール環の3位に結合している化合物は文献（例えば J. Org. Chem., 51, 4294-4295 (1986)）に記載の方法に従って製造することができる。

## 【0043】

製法(b):

製法(a)の別法として、式(I)で表される本発明化合物は、下記式(XIX)

## 【化19】



[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびArは前記と同じ意味を表す。Aは水酸基の保護基を表し、Bは臭素原子またはヨウ素原子を表し、\*1は不斉炭素原子を意味する。]

で表される化合物と前記式(XVII)で表される化合物とを反応させ、保護基Aを脱保護することにより得られる。

## 【0044】

水酸基の保護基として、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、ベンジル基またはtert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。これらの水酸基の保護基の導入に際しては公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の導入においては、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、炭酸カリウム存在下1ないし2倍モルの臭化ベンジルと1.1倍モルのヨウ化ナトリウムを加え、室温で反応させる。また、トリエチルシリル基の導入は、ピリジンなどの溶媒中、1.2ないし2倍モルの塩化トリエチルシリルなどのシリル化剤と0℃から30℃で、1ないし3時間反応させる方法が挙げられる。

## 【0045】

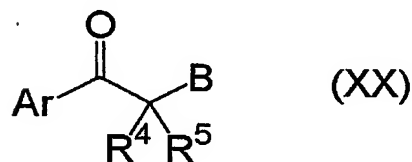
式(XIX)で表される化合物と式(XVII)で表される化合物とのカップリング反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチル

スルホキシドなどの極性溶媒中、式 (XIX) で表される化合物に対して、式 (XVIII) で表される化合物を 1 ないし 1.5 倍モル使用し、プロトンのトラップ剤としてのトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、室温から 90℃ で、好ましくは 60℃ で 5 ないし 10 時間加熱する。脱保護の条件として、保護基 A がベンジル基である場合には、通常、パラジウムやニッケルなどの触媒を用いて、メタノールなどの溶媒中水素添加反応により脱保護することができる。保護基 A がベンジル基またはメチル基などである場合は、通常、塩化メチレンなどの溶媒中で、三臭化ホウ素などのルイス酸で処理して脱保護することができる。保護基 A がトリエチルシリル基などである場合は、通常、テトラヒドロフラン中酢酸と 3 ないし 5 倍モルのテトラブチルアンモニウムフロリドを加え、室温で 30 分ないし 5 時間処理することにより脱保護することができる。

## 【0046】

式 (XIX) で表される化合物は、例えば式 (XX)

## 【化 20】



[式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、Ar、および B は前記と同じ意味を表す。]

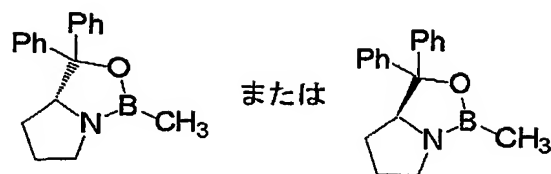
で表される化合物を下記の方法等により還元し、次いで、水酸基を保護して得られる。

即ち、式 (XX) で表される化合物の還元は、得ようとする式 (XIX) で表される化合物の水酸基の立体 (\*1) がラセミの場合は、ボランや水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤により還元することにより得られる。反応は通常、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒中で、0℃～溶媒の沸点の温度範囲で行われる。

## 【0047】

また、式 (XIX) における \*1 に関して、R または S の光学異性体を得ようとする場合には、式：

## 【化 2 1】



などのキラル補助剤を用いて行えばよい。即ち、式 (X X) で表される化合物を上記 2 つのキラル補助剤のうちいずれかの存在下、ボランで還元することにより得られる。上記の還元反応は、テトラヒドロフランなどの溶媒中で行うことが好ましい。これらのキラル補助剤の調製およびその反応は文献 (例えばコーリー (E. J. Corey) ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) 56 巻、442 頁、1991 年) に従って行えばよい。

式 (X X) で表される化合物を還元後、臭素原子 (ブロム体) からヨウ素原子への置換が必要とされる場合には、上述の還元して得られた化合物をさらにアセトンなどの溶媒中、ブロム体に対して 3 ないし 10 倍モルのヨウ化ナトリウムなどのヨウ素化剤と還流温度で 1 ないし 3 時間加熱する方法が挙げられる。

その後、さらに前述の水酸基の保護の方法により、水酸基をトリエチルシリル基などの保護基で保護することにより、式 (X I X) で表される化合物を得ることができる。

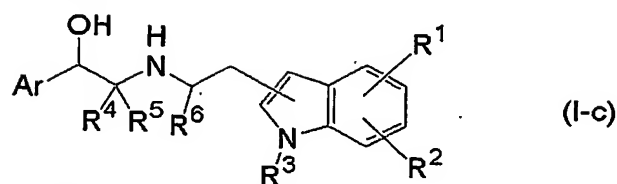
式 (X X) で表される化合物は、文献 (例えば、ラーセン (A. A. Larsen) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1967 年、10 巻、462 頁またはカイザー (C. Kaiser) ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 1974 年、17 巻、49 頁) に記載の方法により合成できる。

## 【0048】

製法 (c) :

製法 (a) および製法 (b) の別法として、本発明化合物のうち、式 (I) における置換基  $R^7$  が水素原子である化合物、すなわち、下記式 (I-c) :

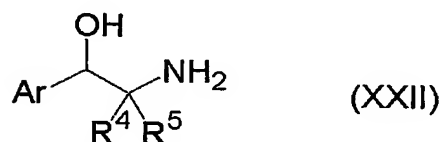
## 【化 2 2】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $Ar$  は前記と同じ意味を表す〕

で表される化合物は、下記式 (XXI) :

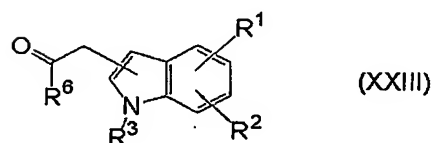
## 【化 2 3】



〔式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および  $Ar$  は前記と同じ意味を表す〕

で表される化合物を下記式 (XXIII) :

## 【化 2 4】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^6$  は前記と同じ意味を表す〕

で表される化合物と還元条件下に反応させることにより製造することができる。

本製法における「還元条件下に反応させる」としては、カルボニル基に影響を及ぼすことなく、反応の途中で形成されるイミン部分のみを還元し得る還元剤の存在下または接触還元触媒の存在下に式 (XXII) で表される化合物と式 (XXIII) で表される化合物を反応させることが挙げられる。

## 【0049】

ここで用いられる還元剤としては、例えば水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられ、接触還元触媒としては、例えばパラジウム、酸化白金等が用いられる。

本反応は、還元剤または接触還元触媒の存在下で適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が好適である。反応温度は、還元剤を用いるときは通常約 20 ~ 約 80 °C の範囲から選ばれ、接触還元触

媒を用いるときは、通常約10℃～約25℃の範囲である。

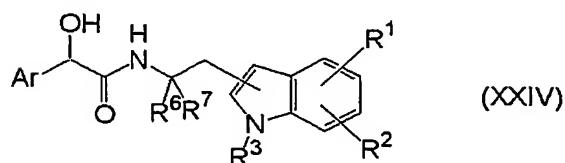
出発原料として用いられる式 (XXII) で表される化合物は、市販のエナンチオマー混合物を常法に従い光学分割するか、文献記載の方法等により製造することができる (例えば、J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978～981ページ (1977年))。

#### 【0050】

製法(d):

製法(a)、製法(b)、および製法(c)の別法として、式(I-a)で表される化合物は、下記式(XXIV):

#### 【化25】



〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、およびArは前記と同じ意味を表す〕で表される化合物を還元することによって製造することができる。

本製法は、溶媒中、還元剤の存在下に実施される。ここで使用し得る還元剤としては、例えばジボラン、水素化アルミニウムリチウムおよびそのアルコキシ錯体または遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンまたはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル類が挙げられる。反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃ないし約160℃である。

本製法において、原料化合物である式(XXIV)で表される不斉炭素に関する立体配置は生成物において保持されている。

#### 【0051】

上記反応の原料である式(XXIV)で表される化合物は、例えば下記式(XV):

## 【化 26】



〔式中、Ar は前記と同じ意味を表す〕

で表される化合物を前記式 (XVII) で表される化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

式 (XXV) で表される化合物と式 (XVII) で表される化合物との反応は、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-カルボニルジコハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤の存在下を実施することができる。縮合剤として N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を添加して反応させてもよい。

本反応は適当な溶媒中で行われる。溶媒としては、例えば製法(a)で述べた溶媒が挙げられる。また、式 (XVII) で表される化合物は製法(a)で述べたのと同様に酸付加塩の形で使用でき、この場合の反応は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基の存在下で行われる。反応温度は、通常約 20℃ないし約 50℃である。

式 (XXV) で表される化合物および式 (XVII) で表される化合物における不斉炭素に関する立体配置は、生成物(式 (XXIV) で表される化合物)において保持されている。

## 【0052】

式 (XXV) で表される化合物の光学活性体は、文献 (例えば Collet, A. および Jacques, J. の方法 (Bull. Soc. Chim. France, 3330-3334 (1973))) に記載の方法に準じて製造することができる。

前記式 (XVII) で表される化合物の光学活性体は、例えば公開特許公報

昭和63年第22559号に記載の方法に準じて製造することができる。

### 【0053】

本発明の前記式(I)で表されるインドール誘導体は、常法に従いその薬学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

### 【0054】

本発明の化合物には水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

### 【0055】

前記製造方法により得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。

前記各製法によって得られる本発明の化合物または原料化合物がラセミ体またはジアステレオマー混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第455006号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。

なお、以上説明した反応において、特定の保護基を例示した場合に限らず、各出発化合物がカルボキシ基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的化合物を製造することができる。保護

、脱保護の方法としては各々の保護基に応じ、文献（例えば、Green, T. W. および Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999)）記載の方法により行うことができる。

#### 【0056】

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができる、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または数回（例えば2~4回）に分けて投与することができる。

#### 【0057】

##### 【実施例】

以下に、参考例、実施例および試験例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0058】

##### 参考例1

(R) - 2 - クロロ - 1 - ピリジン - 3 - イルエタノールの合成

(一) - B - クロロジイソピノカンフェイルボラン [(一) - DIP - C1] 25 g (77.9 mmol) のテトラヒドロフラン 90 ml 中溶液に、攪拌下、-25℃で、3 - (2 - クロロアセチル) ピリジン塩酸塩 (Can. J. Chem., 61巻, 334頁 (1983年)) 3.0 g (15.6 mmol) およびトリエチルアミン 2.39 ml (17.2 mmol) を添加後、反応混合物を-

25℃で3日間攪拌した。この混合物に、水300mlを添加し、それを室温まで温めた。混合物に酢酸エチルを添加し、有機相を分離した。水相を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で中和し、次に、酢酸エチルで6回抽出した。合せた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮して黄色油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム = 1/20）にて精製して表記化合物（R）-2-クロロ-1-ピリジン-3-イルエタノール（2.02g、収率82%）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.75 (1H, d, J=3.4 Hz), 3.67 (1H, dd, J=8.5, 11.3 Hz), 3.78 (1H, dd, J=3.5, 11.3 Hz), 4.96-5.00 (1H, m), 7.33 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz), 7.75-7.78 (1H, m), 8.59 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.2 Hz)。

#### 【0059】

##### 参考例2

（R）-（ピリジン-3-イル）オキシランの合成

（R）-2-クロロ-1-ピリジン-3-イルエタノール2.0g（12.7mmol）のアセトニトリル100ml中溶液に、炭酸カリウム7.02gを添加した。混合物を2.5時間加熱還流し、次に室温に冷却した。混合物を濾過し、濾過液を減圧下に蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム = 1/100）にて精製して表記化合物（R）-（ピリジン-3-イル）オキシラン（1.46g、収率94%）を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.83 (1H, dd, J=2.5, 5.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J=4.1, 5.3 Hz), 3.90 (1H, dd, J=2.6, 4.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J=5.1, 8.3 Hz), 7.53-7.56 (1H, m), 8.57 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz), 8.60 (1H, d, J=2.0 Hz)。

#### 【0060】

## 参考例 3

N, N-ジエチル-2-(1H-インドール-7-イルオキシ) アセトアミドの合成

7-ヒドロキシインドール (2.65 g, 20 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (3.32 g), クロロ酢酸ジエチルアミド (3.29 g, 22 mmol) 及びヨウ化カリウム (0.33 g) を加え4時間加熱還流した。氷冷後不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム (40 ml) 及び水 (20 ml) を加え攪拌した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣にイソプロピルエーテル (100 ml) を加え、析出結晶を濾取、乾燥して標記化合物N, N-ジエチル-2-(1H-インドール-7-イルオキシ) アセトアミド (4.37 g, 収率89%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.81 (2H, s), 6.52 (1H, dd,  $J=2.2, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.59 (1H, s).

【0061】

## 参考例 4

(R)-2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N, N-ジエチルアセトアミドの合成

N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-アラニン (8.17 g, 26.3 mmol)、塩化メチレン (88 ml) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (0.14 ml) の懸濁液に、室温攪拌下塩化オキサリル (2.44 ml, 28 mmol) を滴下し、さらに1時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、9-フルオレニルメトキシカルボニル-D-Ala-Clを含む油状物を得た。N, N-ジエチル-2-(1H-インドール-7-イルオキシ) アセトアミド (4.31 g, 17.5 mmol) の塩化メチレン (44 ml) 溶液を $-20^\circ\text{C}$

に冷却し、臭化メチルマグネシウム／ジエチルエーテルの3モル溶液（20.5 ml, 61.4 mmol）を滴下した。滴下終了後-15℃でさらに1時間撹拌した。この反応液を-20~-15℃に冷却した後、上述で得た塩化 N-（9-フルオレニルメトキシカルボニル）-D-アラニルの塩化メチレン（53 ml）溶液を滴下し、-20℃でさらに5.5時間撹拌した。約-5℃に昇温し、2 N塩酸中に加えた。有機層を分取し、水洗（2.5 ml）した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、（R）-〔2-（7-ジエチルカルバモイルメトキシ-1H-インドール-3-イル）-1-メチル-2-オキソエチル〕カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを含む油状物13.3 gを得た。得られた油状物のアセトニトリル（70 mL）および2-プロパノール（4.0 ml）の混合溶液に室温撹拌下水素化ホウ素ナトリウム（1.98 g, 52 mmol）を少しずつ添加した後5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後メタノール（120 ml）を滴下し、反応混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルと水を加え撹拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／（飽和アンモニアクロロホルム溶液）=1／20）で精製して、目的の（R）-2-〔3-（2-アミノプロピル）-1H-インドール-7-イルオキシ〕-N,N-ジエチルアセトアミド（1.33 g, 収率25%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, dd,  $J=8.2, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J=4.4, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.24-3.29 (1H, m), 3.36 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.81 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.36 (1H, s).

【0062】

実施例1

N, N-ジエチル-2- {3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) -プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} アセトアミドの合成

(R) - (ピリジン-3-イル) オキシラン (97mg, 0.80mmol) および (R) - 2- [3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-イルオキシ] -N, N-ジエチルアセトアミド (243mg, 0.80mmol) の水 (0.8mL) およびエタノール (8mL) 溶液を5時間還流した。濃縮後、残渣を分取TLC (SiO<sub>2</sub>, 20×20cm, 0.5 mm, iPrOH/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/10) で精製して、目的のN, N-ジエチル-2- {3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) -プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} アセトアミド (70mg, 収率21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13 (3H, d, J=6.2Hz), 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 2.67 (1H, dd, J=9.4, 12.2Hz), 2.77-2.86 (2H, m), 2.89 (1H, dd, J=3.5, 12.2Hz), 3.02-3.08 (1H, m), 3.35 (2H, q, J=7.1Hz), 3.44 (2H, q, J=7.1Hz), 4.57 (1H, dd, J=3.5, 9.3Hz), 4.80 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=1.5Hz), 6.99 (1H, t, J=7.9Hz), 7.02 (1H, d, J=1.5Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.49 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz), 8.54 (1H, d, J=2.1Hz), 9.58 (1H, brs).

### 【0063】

#### 実施例2

{3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩の合成

N, N-ジエチル-2- {3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ

ー2ーピリジンー3ーイルーエチルアミノ)ープロピル]ー1Hーインドールー7ーイルオキシ} アセトアミド (30mg, 0.071mmol) および水酸化カリウム (120mg, 2.1mmol) の水 (1mL) / エタノール (1mL) を60℃にて6時間攪拌した。冷却後、酢酸 (0.112mL) を加え、濃縮した。残渣を逆相HPLC分取 (オクタデシルシリル, 商品名Combiprep, ODS-A (YMC), 内径5.0×2.0mm, 粒径5 $\mu$ m, 細孔径120Å) を用いて、以下逆相HPLC分取にはこのカラムを使用した)、0.05%トリフルオロ酢酸/水ー0.035%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル) で精製して、目的の {3-[ (2R)-2-( (2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルーエチルアミノ) プロピル]ー1Hーインドールー7-イルオキシ} 酢酸・2トリフルオロ酢酸塩 (24mg, 収率57%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 3.02 (1H, dd, J=9.1, 14.2Hz), 3.25-3.33 (2H, m), 3.40 (1H, dd, J=3.2, 12.8Hz), 3.65-3.70 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.22 (1H, dd, J=3.2, 9.9Hz), 6.62 (1H, d, J=7.6Hz), 6.97 (1H, t, J=7.9Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=7.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=5.7, 8.0Hz), 8.50 (1H, d, J=8.1Hz), 8.79 (1H, d, J=5.1Hz), 8.86 (1H, br s) .

#### 【0064】

##### 参考例5

(R)-2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノールの合成

窒素気流下で、2-ブロモ-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (J. Med. Chem., 23巻, 7号, 738頁 (1980年)) (977mg, 2.45mmol) および (R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン (170mg, 0.61mmol) のテトラヒドロフラン溶液を

30分撈拌した。−30℃に冷却後、2M ボラン−ジメチルスルフィド錯体／テトラヒドロフラン（1.84 mL, 3.68 mmol）を加え、−25℃で2日間撈拌した。反応液を室温にした後、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水を加え撈拌した。有機層を分取し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／クロロホルム＝1／50）で精製して、目的の（R）−2−ブロモ−1−[4−（フェニルメトキシ）−3−[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノール（881 mg, 収率90%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 2.93 (3H, s), 3.53 (1H, dd,  $J=8.7, 10.4\text{ Hz}$ ), 3.62 (1H, dd,  $J=3.5, 10.4\text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, ddt,  $J=3.3, 3.5, 8.7\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 6.82 (1H, br s), 7.00 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.36–7.44 (5H, m), 7.55 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

【0065】

#### 参考例 6

（R）−2−ヨード−1−[4−（フェニルメトキシ）−3−[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノールの合成

（R）−2−ブロモ−1−[4−（フェニルメトキシ）−3−[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノール（880 mg, 2.2 mmol）および NaI（3.66 g, 24.4 mmol）の混合物をアセトン（35 mL）中で1時間還流した。濾過後、濾液を濃縮し、これを酢酸エチル／水間に分配した。有機相を25%（w/w）重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ目的の（R）−2−ヨード−1−[4−（フェニルメトキシ）−3−[（メチルスルホニル）アミノ]フェニル]エタノール（938 mg, 収率95%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.39 (1H, dd,  $J=8.4, 10.3\text{ Hz}$ ), 3.4

8 (1H, dd,  $J=3.8, 10.3$  Hz), 4.78 (1H, ddt,  $J=3.7, 3.8, 8.4$  Hz), 5.11 (2H, s), 6.82 (1H, brs), 7.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 7.54 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

## 【0066】

## 参考例7

(R)-N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミドの合成

(R)-2-ヨード-1-[4-(フェニルメトキシ)-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]エタノール (938 mg, 2.1 mmol)、イミダゾール (393 mg, 5.77 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (22.5 mg, 0.184 mmol) を含有するジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、攪拌下トリエチルシリルクロライド (0.38 mL, 2.2 mmol) を加えた。1時間後、完了した反応液をEtOAc (150 mL) およびヘプタン (1.5 mL) で希釈した。有機相を水、硫酸銅飽和水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾液を減圧濃縮して固体を得、これを酢酸エチル中に溶解し、ヘプタンで希釈して、析出した結晶を濾過した。回収した固体をヘプタンで洗浄し、真空乾燥して目的の(R)-N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド (926 mg, 収率79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.52-0.62 (6H, m), 0.90 (9H, t,  $J=7.9$  Hz), 2.91 (3H, s), 3.31 (1H, dd,  $J=5.3, 10.1$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J=6.8, 10.1$  Hz), 4.73 (1H, dd,  $J=5.3, 6.8$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.80 (1H, brs), 6.98 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=2.1, 8.4$  Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 7.53 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

## 【0067】

## 参考例8

2-(3-{(2R)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)-N,N-ジエチルアセトアミドの合成

(R)-N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド(185mg, 0.33 mmol)、(R)-2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド(100mg, 0.33 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(287  $\mu$ L, 1.65 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を110℃にて18時間オートクレーブ中で攪拌した。冷却後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/(飽和アンモニアクロホルム溶液)=1/20)で精製して、目的の2-(3-{(2R)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)-N,N-ジエチルアセトアミド(144mg, 収率70%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=8.9, 12.1\text{ Hz}$ ), 2.76-2.89 (3H, m), 2.88 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 3.35 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.44 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.48 (1H, dd,  $J=3.9, 9.1\text{ Hz}$ ), 4.80 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.91-7.02 (3H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.24-7.28 (1H, m), 7.35-7.44 (6H, m), 9.39 (1H, br s).

## 【0068】

## 実施例3

N, N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミドの合成

2-(3-{(2R)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)-N, N-ジエチルアセトアミド (110mg, 0.177mmol) のメタノール (10mL) 溶液に10%-Pd/C (30mg) を加え、常圧水素下で12時間攪拌した。触媒をセライト濾過後、濾液を濃縮した。得られた粗精製物はジイソプロピルエーテルより晶析して目的のN, N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (80mg, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.58 (1H, dd,  $J=6.7, 11.4\text{ Hz}$ ), 2.70-2.80 (3H, m), 2.80 (3H, s), 2.93-2.99 (1H, m), 3.47 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.90 (2H, s), 6.56-6.60 (2H, m), 6.75 (1H, dd,  $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$ ), 6.86-6.92 (2H, m), 7.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

## 【0069】

## 実施例4

(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)酢酸・トリフルオロ酢酸塩の合成

N, N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミド (10 mg, 0.016 mmol) および水酸化カリウム (60 mg, 1.1 mmol) の水 (0.5 mL) / エタノール (0.5 mL) 溶液をアルゴン気流下にて室温で1日攪拌した。酢酸 (0.10 mL) 分取HPLCで精製して、目的の (3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (3 mg, 収率 32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.92 (3H, s), 2.99 (1H, dd,  $J=9.0, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.16-3.18 (2H, m), 3.22 (1H, dd,  $J=5.8, 14.8\text{ Hz}$ ), 3.60-3.64 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.82-4.88 (1H, m), 6.61 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=2.1, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

【0070】

#### 参考例9

2-[3-((2R)-2-{2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-フェニル]-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ]-プロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N, N-ジエチルアセトアミドの合成

(R)-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)-ベンゼン (J. Org. Chem., 56巻, 442頁 (1991年)) (65 mg, 0.13 mmol) および (R)-2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N, N-ジエチルアセトアミド (80 mg, 0.26 mmol) および iPr

2 NEt (115  $\mu$ L) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、110℃で10時間攪拌した。冷却後、濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム～飽和アンモニアクロロホルム溶液) で精製して、目的の2-[3-( (2R)-2-{2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-フェニル]}-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ}-プロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド (42 mg, 収率48%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.18 (6H, s), 0.31 (6H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 0.70 (9H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 0.97 (9H, s), 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.38 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.92-3.14 (4H, m), 4.81 (2H, s), 4.96-4.99 (1H, m), 6.69 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.76 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 9.90 (1H, br s) .

【0071】

#### 実施例5

N,N-ジエチル-2-(3-{(2R)-2-[ (2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセトアミドの合成

2-[3-( (2R)-2-{2-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-フェニル]}-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ}-プロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]-N,N-ジエチルアセトアミド (40 mg, 0.060 mmol) およびTBAF (261 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を室温で8時間攪拌した。濃縮後、分取TLC (0.5 mm厚, メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/10) で精製したのち、飽和重曹水/クロロホルムで抽出して、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、目的のN,N-ジエチル-2-(3-

{ (2R) - 2 - [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルアミノ ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - イルオキシ) アセトアミド (15 mg, 収率 55%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.20 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.47 (1H, dd,  $J=8.1, 10.4\text{ Hz}$ ), 2.55 (1H, dd,  $J=10.1, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.81 (1H, dd,  $J=3.8, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.86-2.91 (1H, m), 3.10 (1H, dd,  $J=5.9, 10.5\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.44-3.52 (2H, m), 4.54 (1H, dd,  $J=6.1, 7.7\text{ Hz}$ ), 4.81 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.96-4.99 (1H, m), 6.44 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.45 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, s), 6.78 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs).

【0072】

#### 実施例6

(3 - { (2R) - 2 - [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルアミノ ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - イルオキシ) 酢酸の合成

N, N - ジエチル - 2 - (3 - { (2R) - 2 - [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) エチルアミノ ] プロピル } - 1H - インドール - 7 - イルオキシ) アセトアミド (12 mg, 0.027 mmol) および水酸化カリウム (60 mg, 1.1 mmol) の水 (0.5 mL) およびエタノール (0.5 mL) 溶液を、60℃にて6時間攪拌した。冷却後、濃縮して水 (30 mL) および酢酸を加えて酸性にした。逆相カラムクロマトグラフィー (コスモシール 75 C18 - OPN (ナカライテスク) (オクタデシルシリカゲル、粒子系 75  $\mu\text{m}$ 、以下同じ), 水~水/メタノール=10/1) で精製して、目的の (3 - { (2R) - 2 - [ (2R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - (4 - ヒドロキシ

シフェニル) エチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-イルオキシ)  
酢酸 (7mg, 収率68%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.95 (1H, dd,  $J=8.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=3.9, 12.4\text{ Hz}$ ), 3.08-3.13 (2H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.76 (1H, dd,  $J=3.8, 9.4\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.72 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.13 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

【0073】

#### 参考例10

(R) - [2 - (7-ジエチルカルバモイルメトキシ-1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

(R) - 2 - [3 - (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-イルオキシ] -N, N-ジエチルアセトアミド (0.30g, 1mmol) および二炭酸ジ-tert-ブチル (0.44g, 2mmol) および炭酸カリウム (0.28g, 2mmol) の水 (40mL) および酢酸エチル (40mL) 混合液を、室温で2時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、濃縮したところ晶析した。結晶を濾過してヘキサンで洗浄し、減圧乾燥して (R) - [2 - (7-ジエチルカルバモイルメトキシ-1H-インドール-3-イル) -1-メチルエチル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.35g, 収率87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.84 (1H, dd,  $J=6.6, 14.1\text{ Hz}$ ), 2.94 (1H, dd,  $J=6.0, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.35 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, br s), 4.45 (1H, br s), 4.80 (2H, s), 6.66 (1H, d

,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.58 (1H, brs).

## 【0074】

## 参考例11

(R) - [3 - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 1H-インドール-7-イルオキシ] 酢酸の合成

(R) - [2 - (7-ジエチルカルバモイルメトキシ-1H-インドール-3-イル) - 1-メチルエチル] カルバミン酸 tert-ブチル (0.35 g, 0.87 mmol) および水酸化カリウム (0.39 g, 7 mmol) の水 (4 mL) およびエタノール (6 mL) 溶液を、60℃にて8時間攪拌した。冷却後、濃縮して水 (30 mL) および酢酸を加えて酸性にした。クロロホルムで抽出して、水洗、硫酸マグネシウム乾燥して減圧濃縮することで、目的の (R) - [3 - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 1H-インドール-7-イルオキシ] 酢酸 (0.30 g, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.78 (1H, dd,  $J=7.5, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.92 (1H, dd,  $J=4.6, 13.6\text{ Hz}$ ), 3.84-3.93 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.59 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

## 【0075】

## 参考例12

(R) - {2 - [7 - (2-メタンスルホニルアミノ-2-オキソエトキシ) - 1H-インドール-3-イル] - 1-メチルエチル} カルバミン酸 tert-ブチルの合成

(R) - [3 - (2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) プロピル) - 1H-インドール-7-イルオキシ] 酢酸 (0.30 g, 0.86 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (0.21 g, 1.3 mmol) のジメチルホル

ムアミド (10 mL) 溶液を、室温にて3日間攪拌した。メタンスルホンアミド (0.16 g, 1.7 mmol) および1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (0.26 mL, 1.7 mmol) を加え、50℃にて4時間攪拌した。冷却後、水 (0.1 mL) を加え、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/10~1/3) で精製した。酢酸エチルに溶解し、0.05N塩酸×2 および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥して濃縮することにより、目的の (R) - {2- [7- (2-メタンスルホニルアミノ-2-オキシエトキシ) -1H-インドール-3-イル] -1-メチルエチル} カルバミン酸 tert-ブチル (0.14 g, 収率38%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.07 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.40 (9H, s), 2.75 (1H, dd,  $J=7.4, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, dd,  $J=3.8, 13.3\text{ Hz}$ ), 3.17 (3H, s), 3.83-3.88 (1H, m), 4.64 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.22 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

### 【0076】

#### 参考例13

(R) -N- {2- [3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-イルオキシ] アセチル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

(R) - {2- [7- (2-メタンスルホニルアミノ-2-オキシエトキシ) -1H-インドール-3-イル] -1-メチルエチル} カルバミン酸 tert-ブチル (0.14 g, 0.33 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液を室温にて8時間攪拌した。濃縮して、目的の (R) -N- {2- [3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-イルオキシ] アセチル} メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (0.13 g, 収率90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.98-3.06 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.55-3.60 (1H

, m), 4.80 (2H, s), 6.64 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

## 【0077】

## 実施例 7

N-[2-(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセチル]メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

(R)-N-{2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]アセチル}メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (40 mg, 0.091 mmol) および (R)-(+)-3-クロロスチレンオキシド (24  $\mu$ L, 0.18 mmol) および  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt (24  $\mu$ L, 0.137 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 混合物を、8時間還流した。冷却後、濃縮して、分取TLC (0.5 mm厚, メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/3) および逆相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的のN-[2-(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-イルオキシ)アセチル]メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (9 mg, 収率 21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3$  Hz), 3.16 (1H, dd,  $J=10.1, 12.7$  Hz), 3.21-3.28 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.62-3.67 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.93 (1H, dd,  $J=3.3, 9.9$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.99 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.44 (1H, s).

## 【0078】

## 実施例 8

N-(2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ}アセチル)メタンスルホンアミド・2トリフルオロ酢酸塩の合成

(R)-N-{2-[3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-イルオキシ]アセチル}メタンスルホンアミド・トリフルオロ酢酸塩 (40 mg, 0.091 mmol) および (R)-(ピリジン-3-イル)オキシラン (48 mg, 0.36 mmol) および  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (24  $\mu\text{L}$ , 0.137 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 混合物を、3時間還流した。冷却後、濃縮して、逆相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的のN-(2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-イルオキシ}アセチル)メタンスルホンアミド・2トリフルオロ酢酸塩 (3 mg, 収率3%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=9.1, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.26-3.33 (5H, m), 3.38 (1H, dd,  $J=3.4, 12.8\text{ Hz}$ ), 3.65-3.70 (1H, m), 4.80 (2H, s), 5.18 (1H, dd,  $J=3.2, 9.9\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=5.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, s).

【0079】

#### 参考例14

1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

1H-インドール-7-カルボン酸 (0.48 g, 3 mmol)、ジエチルアミン (0.93 mL, 9 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.74 g, 9 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.23 g, 9 mmol)、トリエチルアミン (1.26 mL, 9 mmol) の混合物を、3時間還流した。冷却後、濃縮して、逆相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的の1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (0.15 g, 収率3%) を得た。

L, 12 mmol) のジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、1 N HCl、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮することにより、目的の1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (0.64 g, 収率99%) を得た。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) 3.56 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, dd,  $J=2.2, 3.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=0.7, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.25-7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, brs).

【0080】

#### 参考例15

(R) - [2 - (7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - 1-メチル-2-オキソエチル] カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルの合成

N - (9-フルオレニルメトキシカルボニル) - D-アラニン (21.61 g, 69.4 mmol)、塩化メチレン (230 mL) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (0.37 mL) の懸濁液に、室温攪拌下塩化オキサリル (6.46 mL, 74.0 mmol) を滴下し、さらに2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮乾固し、塩化 N - (9-フルオレニルメトキシカルボニル) - D-アラニルを含む油状物を得た。1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (10.0 g, 46.3 mmol) の塩化メチレン (120 mL) 溶液を-20に冷却し、臭化メチルマグネシウム/ジエチルエーテルの3モル溶液 (54 mL, 162 mmol) を滴下した。滴下終了後-20℃でさらに2時間攪拌した。この反応液を-25~-15℃に冷却した後、上述で得た塩化 N - (9-フルオレニルメトキシカルボニル) - D-アラニルの塩化メチレン (140 mL) 溶液を滴下し、-20℃でさらに2時間攪拌した。約-5℃に昇温し、2 N 塩酸中に加えた。有機層を分取し、水洗 (25 mL) した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/2~5/1) で精製して、目的の (R) - [2 - (7-ジ

エチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (10.24 g, 収率43%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22-1.30 (6H, m), 1.38 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.56 (br s, 4H), 4.22 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.96-4.99 (1H, m), 6.01 (1H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.27-7.33 (4H, m), 7.39 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.59-7.62 (3H, m), 7.75 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, dd,  $J=2.5, 6.3\text{ Hz}$ ), 10.71 (1H, br s).

【0081】

#### 参考例 16

(R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

(R)-[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (10.24 g, 20.1 mmol) のアセトニトリル (134 mL) および2-プロパノール (7.7 mL) の混合溶液に室温攪拌下水素化ホウ素ナトリウム (3.80 g, 100 mmol) を少しずつ添加した後4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後メタノール (200 mL) を滴下し、反応混合物を減圧下濃縮乾固した。残渣に酢酸エチルと水を加え攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ (飽和アンモニアクロロホルム溶液) = 1/100) で精製して、目的の (R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (3.60 g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.24 (6H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.60-2.65 (1H, dd,  $J=8.1, 14.1\text{ Hz}$ ), 2.82-2.87 (1H, dd,  $J=4.9, 14.2$

Hz), 3.19-3.27 (1H, m), 3.51-3.53 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.04-7.08 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=6.3 Hz), 9.35 (1H, brs).

### 【0082】

#### 実施例9

3- {(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

(R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (1.30 g, 4.76 mmol) および (R)-(+)-3-クロロスチレンオキシド (1.21 mL, 9.52 mmol) のアセトニトリル (15 mL) 混合物を、10時間還流した。冷却後、濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液) で精製して、目的の3- {(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (0.79 g, 収率39%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.25 (6H, t, J=7.0 Hz), 2.63 (1H, dd, J=9.2, 12.0 Hz), 2.78-2.85 (3H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.51-3.56 (4H, m), 4.49 (1H, dd, J=3.4, 9.0 Hz); 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.14-7.25 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.17 (1H, brs).

### 【0083】

#### 実施例10

3- {(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボン酸の合成

3- {(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロ

キシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (175mg, 0.41mmol) の1,4-dioxane (7mL) および6N塩酸 (7mL) 溶液を、密封下150℃で7時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下でジオキサンを留去したのち、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水で中性にした。析出物をろ過し、逆相カラム (オクタデシルシリル, メタノール/水=1/1~3/1) で精製して、目的の3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 (45mg, 収率30%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 3.02 (1H, dd, J=8.1, 14.3Hz), 3.11-3.21 (3H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 7.07 (1H, t), J=7.8Hz), 7.22-7.34 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.9Hz), 7.78 (1H, d, J=7.4Hz).

【0084】

#### 実施例11

(2S) -2- [ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] -4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩の合成

3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 (22mg, 0.059mmol)、L-Leu-OMe·HCl (107mg, 0.59mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (113mg, 0.59mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (80mg, 0.59mmol)、トリエチルアミン (164 $\mu$ L, 1.18mmol) のジメチルホルムアミド (2mL) 溶液を室温で18時間攪拌した。酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (飽和アンモニアクロロホルム溶液) および逆相HPLC分取 (ODS, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製して、目的の (2S) -2- [ (3- { (2R) -2-

— [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル] - 1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] - 4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (23mg, 収率63%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.00 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.69-1.88 (3H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=9.2, 14.1\text{ Hz}$ ), 3.14-3.30 (3H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.75 (1H, dd,  $J=4.4, 10.0\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, dd,  $J=3.1, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.30-7.37 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

#### 【0085】

#### 実施例 12~23

実施例 11 と同様の方法にて以下の実施例 12~23 の化合物を合成した。

#### 【0086】

#### 実施例 12

3- { (2R) - 2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル] - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジブチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.61 (3H, brs), 1.02 (5H, brs), 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.46 (4H, brs), 1.73 (2H, brs), 3.01 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J=10.1, 12.5\text{ Hz}$ ), 3.25-3.31 (6H, m), 3.57 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=1.7, 7.2\text{ Hz}$ ).

#### 【0087】

#### 実施例 13

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-カルボン酸 (3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.55 (2H, dt,  $J=7.3, 8.7\text{ Hz}$ ), 1.69 (1H, qq,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.27 (2H, m), 3.45 (1H, t,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, m), 4.93 (1H, dd,  $J=3.3, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.79 (1H, m).

# 【0088】

## 実施例14

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-イル) - ピペリジン-1-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.41-1.65 (6H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=9.2, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J=10.1, 12.5\text{ Hz}$ ), 3.27 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.66-3.88 (2H, m), 4.94 (1H, dd,  $J=3.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.70 (1H, dd,  $J=2.1, 6.9\text{ Hz}$ ).

# 【0089】

## 実施例15

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-イル) - モルフォリン-4-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=9.2, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J=1$

0. 1, 12. 5 Hz), 3. 25-3. 35 (4 H, m), 3. 66-3. 76 (6 H, m), 4. 94 (1 H, dd,  $J=3. 1, 10. 0$  Hz), 7. 17 (2 H, m), 7. 27 (1 H, s), 7. 34 (3 H, m), 7. 47 (1 H, m), 7. 72 (1 H, dd,  $J=1. 3, 7. 7$  Hz).

## 【0090】

## 実施例16

3- { (2 R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2 R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H-インドール-7-カルボン酸 ((1 S) - 1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0. 97 (6 H, d,  $J=6. 6$  Hz), 1. 45 (3 H, d,  $J=9. 2$  Hz), 1. 49 (1 H, m), 1. 51 (1 H, m), 1. 56 (1 H, m), 3. 04 (2 H, dd,  $J=9. 1, 14. 3$  Hz), 3. 27 (2 H, m), 3. 61 (3 H, d,  $J=5. 6$  Hz), 3. 66 (1 H, m), 4. 30 (1 H, tt,  $J=4. 7$  Hz), 4. 93 (1 H, d,  $J=3. 2, 10. 2$  Hz), 7. 14 (1 H, t,  $J=7. 7$  Hz), 7. 34 (4 H, m), 7. 45 (1 H, m), 7. 65 (1 H, m), 7. 79 (1 H, m).

## 【0091】

## 実施例17

3- { (2 R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2 R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1 H-インドール-7-カルボン酸 アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 31 (3 H, d,  $J=6. 5$  Hz), 3. 04 (1 H, dd,  $J=9. 1, 14. 3$  Hz), 3. 17 (2 H, m), 3. 25-3. 35 (3 H, m), 3. 66 (1 H, m), 4. 94 (1 H, dd,  $J=3. 1, 10. 0$  Hz), 7. 13 (1 H, t,  $J=7. 6$  Hz), 7. 45 (4 H, m), 7. 67 (1 H, m), 7. 82 (1 H, dd,  $J=1. 3, 7. 7$  Hz).

## 【0092】

## 実施例 18

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 メチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.96 (3H, s), 3.04 (2H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.27-3.35 (3H, m), 3.65 (3H, m), 4.93 (1H, dd,  $J=3.2, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.57 (1H, m), 7.79 (1H, m).

【0093】

## 実施例 19

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 ジメチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.95 (3H, br s), 3.04 (2H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.10-3.35 (6H, m), 3.76 (1H, m), 4.93 (1H, dd,  $J=3.2, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, m), 7.45 (3H, m), 7.47 (1H, m), 7.71 (1H, m).

【0094】

## 実施例 20

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸 エチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (3H, m), 3.46 (2H, q,  $J=7.2$

Hz), 3.76 (1H, m), 4.93 (1H, m), 7.13 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.79 (1H, m).

## 【0095】

## 実施例21

(2S)-2-[(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボニル)アミノ]プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.31 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.52 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3$  Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.66 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J=3.7$  Hz, 9.8 Hz), 7.16 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.81 (1H, m).

## 【0096】

## 実施例22

3-[(3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボニル)アミノ]プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.31 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3$  Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J=3.3$  Hz, 9.8 Hz), 7.14 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.81 (1H, m).

## 【0097】

## 実施例23

[ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] 酢酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.29 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}, 9.8\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m).

【0098】

#### 実施例24

(2S) -2- [ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] -4-メチルペンタン酸・トリフルオロ酢酸塩の合成

(2S) -2- [ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] -4-メチルペンタン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (20 mg, 0.0326 mmol) および水酸化カリウム (60 mg, 1.1 mmol) の水 (0.5 mL) およびメタノール (2 mL) 溶液を、室温にて3時間攪拌した。1N塩酸を加えて酸性にしたのち、逆相HPLC分取 (ODS, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製して、目的の (2S) -2- [ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] -4-メチルペンタン酸・トリフルオロ酢酸塩 (18 mg, 収率92%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.98-1.01 (6H, m), 1.31 (3H, d),  $J=6.5\text{ Hz}$ , 1.72-1.89 (3H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=9.0, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.14-3.31 (3H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 4.74 (1H, dd,  $J=4.1, 10.2$

H z), 4.94 (1H, dd, J=3.3, 9.9 Hz), 7.16 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.29-7.40 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.82 (1H, d, J=7.9 Hz).

## 【0099】

## 実施例 2.5~2.7

実施例 24 と同様の方法にて以下の実施例 25~27 の化合物を合成した。

## 【0100】

## 実施例 25

(2S)-2-[ (3-{ (2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボニル)アミノ]プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d, J=6.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3 Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.67 (1H, q, J=7.4 Hz), 4.93 (1H, dd, J=3.4, 9.7 Hz), 7.16 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.81 (1H, m).

## 【0101】

## 実施例 26

3-[ (3-{ (2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-7-カルボニル)アミノ]プロピオン酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d, J=6.5 Hz), 2.67 (3H, d, J=6.9 Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.1, 14.3 Hz), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.93 (1H, dd, J=3.3, 9.8 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.81 (1H, m).

## 【0102】

## 実施例 27

[ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボニル) アミノ] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.69 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, s), 4.93 (1H, dd,  $J=3.3, 9.8\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.27 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.81 (1H, m).

## 【0103】

## 実施例 28

3- [ (2R) -2- ( (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドの合成

(R) -3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドを用いて、実施例 1 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=9.4, 12.2\text{ Hz}$ ), 2.83-2.90 (3H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.55 (4H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.55 (1H, dd,  $J=3.5, 9.3\text{ Hz}$ ), 7.06-7.10 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 8.49 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, br s).

## 【0104】

## 参考例 17

3- { (2R) -2- [ (5R) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソオ

キサゾリジン-3-イル] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド・塩酸塩 (47 mg, 0.1 mmol) およびトリエチルアミン (139  $\mu$ L, 1 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、トリホスゲン (12 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50) で精製して、3- { (2R) -2- [ (5R) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (45 mg, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.30 (9H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.26 (1H, dd,  $J=6.8, 8.6$  Hz), 3.54 (4H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.83 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 4.38-4.44 (1H, m), 5.36 (1H, dd,  $J=6.8, 8.9$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.15 (1H, m), 7.18-7.26 (4H, m), 7.66 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.92 (1H, br s).

【0105】

#### 実施例29

3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

3- { (2R) -2- [ (5R) -5- (3-クロロフェニル) -2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (10 mg, 0.022 mmol)、ヨウ化メチル (21  $\mu$ L,

0.33 mmol)、炭酸カリウム (90 mg, 0.66 mmol) のアセトン (2 mL) 溶液を 24 時間還流した。冷却後、不溶物を濾別して、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取 TLC (シリカゲル, 0.5 mm, 20 × 20 cm, メタノール/クロロホルム = 1/30) で精製して、3- { (2R) - 2 - [ (5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (3 mg) を得た。3- { (2R) - 2 - [ (5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 2-オキソオキサゾリジン-3-イル] プロピル } - 1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (3 mg, 0.0064 mmol) および水酸化カリウム (0.6 g) の水 (1 mL) およびエタノール (1 mL) 溶液を、70℃にて 7 時間攪拌した。冷却後、エタノールを留去して、水を加えた。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60, 2 g, 飽和アンモニアクロロホルム溶液) で精製して、3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル } - 1-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (2 mg, 収率 71%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 40℃) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.63 (1H, m), 2.79-2.87 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.55 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 3.5, 8.9 Hz), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J = 1.4, 7.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz).

【0106】

参考例 18.

N- ( (7-ベンジルオキシ) - 1H-インドール-3-イル) メチル) -N,  
N-ジメチルアミンの合成

窒素気流下、40%ジメチルアミン水溶液(7.88 g, 69.9 mmol)と37%ホルムアルデヒド水溶液(5.92 g, 72.9 mmol)の酢酸(70 mL)溶液に、0℃で7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール(14.2 g, 63.6 mmol)を加えて、室温で3.5時間攪拌した。反応液に水を加えてジエチルエーテルで洗浄し、水層を3N水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調節し、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより得られた粗生成物を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、n-ヘキサン(100 mL)を加えて結晶化し、濾取することによりN-((7-ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルアミン(14.3 g, 50.9 mmol, 収率80%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35 (1H, br s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.35-7.43 (3H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=7.9, 7.7\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 3.61 (2H, s), 2.27 (6H, s).

【0107】

#### 参考例19

(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニトリルの合成

窒素気流下、N-((7-ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)メチル)-N,N-ジメチルアミン(14.2 g, 50.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(150 mL)溶液に、シアノ化カリウム(13.2 g, 202.7 mmol)の水(25 mL)溶液を加え、氷冷後ヨウ化メチル(34.5 g, 243.1 mmol)を滴下して、室温で14時間攪拌した。反応液を水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1)で分離精製して、(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニト

リル (12.0 g, 45.7 mmol, 収率90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (1H, brs), 7.46–7.48 (2H, m), 7.34–7.43 (3H, m), 7.19–7.21 (2H, m), 7.08 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 3.83 (2H, d,  $J=0.84\text{ Hz}$ ).

【0108】

#### 参考例20

(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) 酢酸の合成

窒素気流下、(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) アセトニトリル (13.2 g, 50.3 mmol) のメタノール (400 mL) 懸濁液に、10規定水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を加えて、5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、メタノールのみを留去し、氷冷しながら濃塩酸により pH 1 に調節した。生じた析出物を濾取し、濾上物をクロロホルムに溶解して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより (7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (12.2 g, 43.4 mmol, 収率86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.09 (1H, brs), 11.04 (1H, s), 7.55–7.57 (2H, m), 7.39–7.42 (2H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.14 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 5.26 (2H, s), 3.61 (2H, s).

【0109】

#### 参考例21

2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) エタノールの合成

窒素気流下、(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (7.21 g, 27.4 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、1規定ボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 (55 mL,

55 mmol) を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液にメタノール (100 mL) を加えて室温で1時間攪拌し溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1→1:1) で分離精製して、2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) エタノール (6.37 g, 23.8 mmol, 収率87%) 得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.31 (1H, s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.34-7.43 (3H, m), 7.24 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J=8.1, 7.7$  Hz), 6.74 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 5.21 (2H, s), 3.90 (2H, td,  $J=6.3, 5.3$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 1.48 (1H, t,  $J=5.3$  Hz).

【0110】

#### 参考例 22

3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-オールの合成

2-(7-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル) エタノール (6.31 g, 23.6 mmol) のエタノール (130 mL) 溶液に、ギ酸アンモニウム (6.3 g, 99.9 mmol) と10%パラジウム炭素 (50% wet, 555 mg) を加えて、1時間加熱環流した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1) により分離精製して3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-オール (3.19 g, 18.0 mmol, 収率76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.54 (1H, s), 9.39 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.75 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 6.46 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 4.57 (1H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.61 (2H, td,  $J=7.4, 5.3$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=7.4$  Hz).

【0111】

#### 参考例 23

((3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)酢酸エチルの合成

窒素気流下、3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-オール (124 mg, 0.70 mmol) のアセトン (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (106 mg, 0.77 mmol)、ヨウ化カリウム (11 mg, 0.066 mmol)、ブromo酢酸エチル (172  $\mu$ L, 1.56 mmol) を加えて、室温で13時間攪拌した。不溶物を濾別した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル=5:1 $\rightarrow$ 3:1 $\rightarrow$ 1:2) で分離精製して ((3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)酢酸エチル (122 mg, 0.46 mmol, 収率 66%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.88 (1H, brs), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.0, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, td,  $J=6.3, 5.6\text{ Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.57 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

【0112】

#### 参考例 24

((3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)酢酸エチルの合成

窒素気流下、((3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)酢酸エチル (1.2 g, 4.56 mmol) のジメチルスルフィド (56 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.9 mL, 13.7 mmol)、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (2.18 g, 13.7 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (n-ヘキサン-酢酸エチル=4:1) で分離精製して ((3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (825mg, 3.16mmol, 収率69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.75 (1H, t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=8.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.78 (1H, dd,  $J=2.5, 0.7\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

### 【0113】

#### 実施例30

((3-(2-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチルの合成

窒素気流下、((3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (103mg, 0.394mmol) の塩化メチレン (10mL) 溶液に、4-((2S)-2-アミノ-1R)-1-ヒドロキシプロピル) フェノール (J. Med. Chem., 20巻, 7号, 978頁 (1977)) (72mg, 0.431mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (126mg, 0.595mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を水にあけて、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=50:1→30:1→10:1)で分離生成して、((3-(2-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (119mg, 0.288mmol, 収率73%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.62 (1H, brs), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=8.0, 7.7\text{ Hz}$ ), 6.

8.5 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.45 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.80 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 4.32-4.38 (3H, m), 3.01-3.50 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.68 (1H, dq,  $J=7.0, 6.3\text{ Hz}$ ), 1.36 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ).

## 【0114】

## 実施例31

(( (3- (2- ((1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸の合成

(( (3- (2- ((1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸エチル (115mg, 0.279mmol) のテトラヒドロフラン (5mL) と水 (0.5mL) 溶液に、水酸化リチウム (10mg, 0.418mmol) を加えて、室温で11時間攪拌した。1規定塩酸水溶液を用いてpHを7に調節した後、溶媒を留去した。得られた粗生成物をODSカラムクロマトグラフィー(水→10%メタノール水溶液)で分離精製して(( (3- (2- ((1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) 1-メチルエチル) アミノ) エチル) 1H-インドール-7-イル) オキシ) 酢酸 (108mg, 0.279mmol, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.15 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.03 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=7.9, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.70 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, s), 3.20-3.37 (3H, m), 3.11 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 0.90 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ).

## 【0115】

## 参考例 25

3-((ジメチルアミノ)メチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-7-カルボキシアミドの合成

1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例18と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.96 (1H, br s), 7.77 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=7.3, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$ ), 3.63 (2H, s), 3.55 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.27 (6H, s), 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

【0116】

## 参考例 26

3-(シアノメチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-7-カルボキシアミドの合成

3-((ジメチルアミノ)メチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例19と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.23 (1H, br s), 7.65 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, dd,  $J=7.3, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$ ), 3.84 (2H, d,  $J=0.9\text{ Hz}$ ), 3.55 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

【0117】

## 参考例 27

(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸の合成

3-(シアノメチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例20と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.29 (1H, br s), 7.67 (1H, d

,  $J=7.9\text{ Hz}$ ),  $7.19$  (1H, dd,  $J=7.3, 0.8\text{ Hz}$ ),  $7.09$  (1H, dd,  $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$ ),  $7.01$  (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ),  $3.75$  (2H, d,  $J=0.4\text{ Hz}$ ),  $3.51$  (4H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $1.25$  (6H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).

#### 【0118】

##### 参考例28

(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルの合成

窒素気流下、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸(2.38g, 8.68mmol)のメタノール(10mL)溶液に、10%塩化水素メタノール溶液(30mL)を加えて30分加熱還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加えて、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で分離精製して、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(1.93g, 収率77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.97 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.22-7.25 (2H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=7.9, 7.5\text{ Hz}$ ), 3.79 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.55 (4H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.26 (6H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).

#### 【0119】

##### 参考例29

N,N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドの合成

窒素気流下、(7-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチル(1.87g, 6.48mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.35g, 35.7mmol)

)とメタノール(5 mL)を加えて、室温で24時間攪拌し、さらに4時間加熱還流した。室温に戻し、反応液にメタノールを加えて溶媒を留去した。残渣を水とクロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $n$ -ヘキサン-酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル-メタノール=5:1)で分離精製してN,N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミド(1.56 g, 5.99 mmol, 収率92%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.94 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=7.3, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, td,  $J=6.0, 6.1\text{ Hz}$ ), 3.55 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.49 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

【0120】

#### 参考例30

N,N-ジエチル-3-(2-オキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドの合成

N,N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、参考例24と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.75 (1H, t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, brs), 7.59 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=7.2, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=7.9, 7.2\text{ Hz}$ ), 3.82 (2H, dd,  $J=2.5, 0.7\text{ Hz}$ ), 3.56 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.27 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

【0121】

#### 実施例32

N, N-ジエチル-3-(2-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドの合成

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-7-カルボキシアミドを用いて、実施例30と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.28 (1H, brs), 7.59 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=7.3, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=7.9, 7.3\text{ Hz}$ ), 6.69 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.30 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 3.54 (4H, brs), 3.01-3.06 (1H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 1.26 (6H, brs), 1.24 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ).

#### 【0122】

##### 参考例31

1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

インドール-6-カルボン酸を用いて、参考例14と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, brs), 3.3-3.5 (4H, brs), 6.54 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs).

#### 【0123】

##### 参考例32

(R)-[2-(6-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキソエチル]カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルの合成

1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例15と

同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, brs), 1.25 (3H, brs), 1.42 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.25 (2H, brs), 3.56 (2H, brs), 4.21 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, m), 4.96 (1H, dq,  $J=7.2, 7.2\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.37 (2H, dt,  $J=3.1, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, dd,  $J=3.8, 7.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

【0124】

### 参考例 33

(R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

(R)-[2-(6-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-2-オキシエチル]カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステルを用いて、参考例 16 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.20 (6H, brs), 2.60 (1H, d,  $J=8.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.84 (1H, dd,  $J=4.7, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, m), 3.3-3.5 (4H, brs), 7.00 (1H, s), 7.06 (1H, dd,  $J=1.3, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

【0125】

### 実施例 33

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

(R)-3-(2-アミノプロピル)-1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、実施例 9 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, brs), 1.26 (3H, brs), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (5H, m), 3.56 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.2\text{ Hz}, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.3-7.4 (4H, m), 7.43 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 10.9 (1H, brs).

【0126】

#### 参考例 34

3- { (2R) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニルフェニル ) - ( 2R ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドの合成

(R) - 3 - ( 2 - アミノプロピル ) - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドを用いて、参考例 8 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.88 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.31-7.43 (6H, m), 7.20 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.03-7.12 (3H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 4.51 (1H, dd,  $J=8.5, 4.1\text{ Hz}$ ), 3.54 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.91-3.07 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.78-2.86 (3H, m), 2.71 (dd,  $J=11.8, 8.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.14 (3H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ).

【0127】

#### 実施例 34

3- { (2R) - 2 - [ ( 2R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニル ) エチルアミノ ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

3- { (2R) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンジルオキシ - 3 - メタンスルホニルアミノフェニルフェニル ) - ( 2R ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] プロピル }

—1H—インドール—7—カルボン酸ジエチルアミド (15.1 mg, 0.0255 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン (50%水分、5 mg) を加えて、水素気流下室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液の溶媒を留去した。残渣をプレパラティブTLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液—飽和アンモニアメタノール溶液=5:1) とHPLC分取 (トリフルオロ酢酸—アセトニトリル—水) で分離精製して、目的の3— { (2R) —2— [ (2R) —2—ヒドロキシ—2— (4—ヒドロキシ—3—メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル } —1H—インドール—7—カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩 (10.0 mg, 0.0162 mmol, 収率64%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 10.7 (1H, s), 7.67–7.71 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.26 (1H, s), 7.07–7.20 (3H, m), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.80–4.86 (1H, m), 3.30–3.68 (5H, m), 3.18–3.28 (3H, m), 3.00–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 1.08–1.34 (9H, m).

【0128】

#### 参考例 35

[2— (4—ベンジルオキシ—3—メタンスルホニルアミノフェニル) — (2R) —2—ヒドロキシエチル] — [2— (7—ジエチルカルバモイル—1H—インドール—3—イル) — (1R) —1—メチルエチル] カルバミン酸 tert—ブチルの合成

窒素気流下、3— { (2R) —2— [2— (4—ベンジルオキシ—3—メタンスルホニルアミノフェニルフェニル) — (2R) —2—ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } —1H—インドール—7—カルボン酸ジエチルアミド (72.3 mg, 0.122 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、二炭酸ジ—tert—ブチル (40 mg, 0.183 mmol) を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を水にあげて、クロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物

をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール=30:1) で分離精製して、目的の [2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチル]-[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-(1R)-1-メチルエチル] カルバミン酸 tert-ブチル (79mg, 0.114mmol, 収率93%) を得た。

$^1\text{H}$ NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.88 (1H, s), 7.63 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, br s), 7.35-7.43 (6H, m), 7.20 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8.8, 7.7\text{ Hz}$ ), 6.95-7.00 (2H, m), 6.82 (1H, s), 5.10 (2H, s), 4.71 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.28-4.34 (1H, m), 3.50-3.62 (5H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.79 (2H, m), 1.22-1.26 (18H, m).

【0129】

#### 参考例 36

[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-(1R)-1-メチルエチル]-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イル)エチル] カルバミン酸 tert-ブチルの合成

[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチル]-[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-(1R)-1-メチルエチル] カルバミン酸 tert-ブチル (70.0mg, 0.101mmol) のメタノール (3mL) 溶液に、10%パラジウムカーボン (50%水分、35mg) を加えて、水素気流下室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過した。ろ液の溶媒を留去して粗 [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル)-(1R)-1-メチルエチル]-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル] カルバミン酸 tert-ブチル (54.8mg) を得た。さらに粗 [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-イ

ンドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (54.8 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、1, 2-ジブromoエタン (18  $\mu$ L, 0.209 mmol) と炭酸カリウム (27.9 mg, 0.202 mmol) を加えて80℃で2.5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水にあけて酢酸エチルで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をプレパラティブTLC (酢酸エチル) で分離精製して、目的の [2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (54.2 mg, 0.0862 mmol, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.85 (1H, s), 7.62-7.66 (2H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.06-7.16 (2H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 4.70 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.23-4.35 (3H, m), 3.81-3.95 (2H, m), 3.48-3.65 (5H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.80 (3H, m), 1.22-1.27 (18H, m).

【0130】

### 実施例35

3- { (2R) - 2- [ (2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)エチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

窒素気流下、[2-(7-ジエチルカルバモイル-1H-インドール-3-イル) - (1R) - 1-メチルエチル] - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-(4-メタンスルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (48.4 mg, 0.07

7 mmol) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (250  $\mu$ L) 加えて、室温で18時間、さらにトリフルオロ酢酸 (1 mL) 加えて、室温で3時間、さらにトリフルオロ酢酸 (1 mL) とチオアニソール (50  $\mu$ L) 加えて、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてpH 8に調節し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルム-メタノール (2:1, 75 mL) を加えて溶解し、不溶物をろ別した。溶媒を留去して得られる粗生成物をプレパラティブ TLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液) と HPLC 分取 (トリフルオロ酢酸-アセトニトリル-水) で分離精製して、目的の 3- { (2R) - 2- [ (2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-メタンスルホニル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-6-イル) エチルアミノ] プロピル } -1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩 (6.6 mg, 0.0103 mmol, 収率 13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 10.6 (1H, s), 7.67 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.08-7.16 (3H, m), 6.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, dd,  $J=6.7, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.25-4.32 (2H, m), 3.63-3.92 (5H, m), 3.32-3.59 (4H, m), 3.39 (1H, dd,  $J=16.7, 3\text{ Hz}$ ), 3.07 (1H, dd,  $J=16.7, 11.4\text{ Hz}$ ), 2.92 (3H, s), 1.51 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 0.97-1.30 (6H, m)

【0131】

#### 参考例 37

(R) - 3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-カルボン酸メチルの合成

(R) - 3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミド (1.80 g, 6.59 mmol) を 6N 塩酸 10 mL および 1, 4-ジオキサン 10 mL に溶解し、密封条件下 150°C で 14 時間攪拌した。冷却後、濃縮して、残渣を 10% HCl / メタノールに溶解した。12 時間還流

したのち、冷却して濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮を行い、目的の (R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチル (1.53 g, 収率100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, dd,  $J=8.1, 14.4\text{ Hz}$ ), 2.90 (1H, ddd,  $J=0.7, 5.2, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=7.6, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=0.9, 7.5\text{ Hz}$ ), 9.69 (1H, brs).

【0132】

#### 参考例38

3 - [ (2R) - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - (2R) - 2 - (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチルの合成

(R) - (ピリジン - 3 - イル) オキシラン (1.17 g, 9.7 mmol) および (R) - 3 - (2 - アミノプロピル) - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチル (1.50 g, 6.5 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液を密封条件下100℃にて2時間攪拌したのち、冷却して濃縮した。残渣をN, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、イミダゾール (1.70 g, 25 mmol) および4 - ジメチルアミノピリジン (61 mg, 0.5 mmol) およびトリエチルシリルクロライド (3.25 mL, 19.4 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/50) で精製して、目的の3 - [ (2R) - 2 - (2 - ピリジン - 3 - イル - (2R) - 2 - (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 7 - カルボン酸メチル (0.74 g, 収率24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.43 (6H, dq,  $J=2.5, 8.3\text{ Hz}$

), 0.80 (9H, t,  $J=8.0$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 2.69–2.77 (2H, m), 2.84 (1H, dd,  $J=6.7$ , 14.4 Hz), 2.91–2.99 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.76 (1H, dd,  $J=5.0$ , 7.1 Hz), 7.05 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.11–7.15 (2H, m), 7.53–7.56 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.88 (1H, dd,  $J=1.1$ , 7.6 Hz), 8.45 (1H, dd,  $J=1.7$ , 4.8 Hz), 8.52 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9.60 (1H, brs).

【0133】

### 実施例36

3-[ (2R) -2-( (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸メチルの合成

3-[ (2R) -2-(2-ピリジン-3-イル-(2R) -2-(トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸メチル (0.72 g, 1.54 mmol) をトリフルオロ酢酸 (20 mL) に溶解して、室温で1日攪拌した。濃縮後、。残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/100~1/3) で精製して、目的の3-[ (2R) -2-( (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸メチル (440 mg, 収率81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 2.70 (1H, dd,  $J=9.3$ , 12.2 Hz), 2.88–2.95 (3H, m), 3.06–3.11 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.61 (1H, dd,  $J=3.6$ , 9.2), 7.14–7.18 (2H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=0.8$ , 7.5 Hz), 8.49 (1H, dd,  $J=1.7$ , 4.8 Hz), 8.54 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 9.71 (1H, brs).

## 【0134】

## 実施例 37

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩の合成

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸メチル (440 mg, 1.24 mmol) および水酸化カリウム (1.14 g, 20 mmol) の水 (2 mL) / メタノール (10 mL) 溶液を室温で 19 時間攪拌した。濃縮後、逆相カラムクロマトグラフィー (ODS, トリフルオロ酢酸/水/メタノール) で精製して、目的の 3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩 (560 mg, 収率 80%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, dd,  $J=9.5, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.30-3.41 (3H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 5.13 (1H, dd,  $J=3.3, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=7.7, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.67 (1H, dd,  $J=5.2, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.13-8.17 (1H, m), 8.62 (1H, dd,  $J=1.2, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.67 (1H, brs).

## 【0135】

## 実施例 38~41

3-[(2R)-2-((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 11 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

## 【0136】

## 実施例 38

(3- { (2R) -2- [ (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル  
エチルアミノ] プロピル } -1H-インドール-7-イル) -ピペリジン-1-  
イルメタノン・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.53-1.71 (6H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.32-3.47 (4H, m), 3.44 (1H, dd,  $J=3.2, 12.8\text{ Hz}$ ), 3.67-3.97 (3H, m), 5.26 (1H, dd,  $J=3.0, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.12-7.19 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=1.8, 7.2\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=7.7, 8.1\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ).

【0137】

#### 実施例39

(3- { (2R) -2- [ (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル  
エチルアミノ] プロピル } -1H-インドール-7-イル) -モルホリン-4-  
イルメタノン・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.85-3.12 (2H, m), 3.32-3.48 (2H, m), 3.68 (9H, m), 5.17 (1H, dd,  $J=3.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.10-7.21 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=1.1, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=5.2, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 10.78 (1H, brs).

【0138】

#### 実施例40

3- { (2R) -2- [ (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル  
エチルアミノ] プロピル } -1H-インドール-7-カルボン酸 ジメチルアミド  
・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.8

7-3.33 (9H, m), 3.39 (1H, dd, J=3.3, 12.9 Hz), 3.68-3.72 (1H, m), 5.16 (1H, dd, J=3.2, 9.9 Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.4, 7.7 Hz), 7.19 (1H, dd, J=0.9, 7.2 Hz), 7.29 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J=1.1, 7.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J=5.4, 8.1 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.70 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.77 (1H, s), 10.72 (1H, brs).

## 【0139】

## 実施例 41

3- { (2R) -2- [ (2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 エチルアミド・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.85-3.12 (2H, m), 3.31-3.49 (2H, m), 3.46 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.68-3.72 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J=3.1, 10.0 Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=0.8, 7.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J=5.4, 8.0 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.75 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.85 (1H, s).

## 【0140】

## 実施例 42

(1R) -1- (3-クロロフェニル) -2- [2- (7-ジエチルアミノメチル-1H-インドール-3-イル) - (1R) -1- (メチル) エチルアミノ] エタノールの合成

3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-7-カルボン酸 ジエチルアミド (30 mg, 0.07 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を

0℃に冷却し、 $\text{LiAlH}_4$  (9 mg, 0.21 mmol) を加えて0℃で4時間攪拌した。水 (10  $\mu\text{L}$ )、1.5%  $\text{NaOH}$  水 (10  $\mu\text{L}$ )、水 (30  $\mu\text{L}$ ) を加え、不溶物を濾別して濾液を濃縮した。残渣を逆相HPLC分取 (トリフルオロ酢酸/水/アセトニトリル) で精製して、目的の (1R) -1- (3-クロロフェニル) -2- [2- (7-ジエチルアミノメチル-1H-インドール-3-イル) - (1R) -1- (メチル) エチルアミノ] エタノール (16 mg, 収率36%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=9.6, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.15-3.34 (3H, m), 3.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.65-3.69 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.98 (1H, dd,  $J=3.1, 10.1\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=7.5, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.30-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.76 (1H, dd,  $J=0.7, 7.9$ ).

【0141】

#### 実施例43

{3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルエステルの合成

{3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 (4 mg, 0.011 mmol) および炭酸カリウム (3 mg, 0.022 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に加え、0℃にて1-ヨードエチル シクロヘキシル カーボネート (J. Antibiot., 40巻, 1号, 81-90頁 (1987年)) (7.8 mg, 0.026 mmol) を加えた。0℃にて2時間攪拌したのち、飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=1/20~1/1) で精製して、目的の {3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-

ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-イル  
オキシ} 酢酸 1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルエステル  
(1 mg, 収率 17%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.28-1.53 (6H, m), 1.56 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 1.73 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 2.89-3.01 (3H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 4.60-4.66 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, q,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=7.8, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.22-7.24 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 8.76 (1H, s)

#### 【0142】

##### 実施例 44

{3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸エチル  
・ 2 塩酸塩の合成

{3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸 (65 mg, 0.176 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.1 mL) および粉末のモレキュラーシーブ 4A (商品名、0.3 g) を加えて、20 時間還流した。冷却後、不溶物を濾別して、飽和重曹水を加えてからエタノールを減圧留去した。酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (エタノール/クロロホルム=1/5~1/1) で精製した。得られた精製物をエタノール (3 mL) に溶解し、1 規定 HCl/ジエチルエーテル (0.5 mL) を加えた。減圧濃縮して、目的の {3- [(2R)-2- ((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル-エチルアミノ) プロピル] - 1H-インドール-7-イルオキシ} 酢酸エチル 2 塩酸塩を得た。

ルー7-イルオキシ} 酢酸エチル・2塩酸塩 (63mg, 収率76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.22 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, dd,  $J=10.2, 13.9\text{ Hz}$ ), 3.25-3.39 (3H, m), 3.50 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.91 (2H, s), 5.11-5.16 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=7.9, 7.9\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, brs), 8.17 (1H, brs), 8.70 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, s), 8.96 (1H, brs), 11.15 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

【0143】

#### 実施例45

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドの合成

(R) - 3 - (2-アミノプロピル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド (960mg, 3.51mmol) のアセトニトリル溶液 (10ml) に、(R) - (+) - 3-クロロスチレンオキシド (1.09g, 7.02mmol) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1 → (飽和アンモニアクロロホルム溶液) /メタノール=20/1) で精製し、3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド (950mg, 2.22mmol, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.20 (6H, br), 2.64 (1H, dd,  $J=9.0, 12.1\text{ Hz}$ ), 2.83 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.88 (1H, dd,  $J=3.7, 12.1\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, m), 3.30 (4H, br), 4.50 (1H, dd,  $J=3.5, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ )

, 7.12 (1H, dd,  $J=2.2$ , 8.1 Hz), 7.21 (3H, m), 7.34 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.16 (1H, br).

## 【0144】

## 実施例46

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸の合成

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミド (800 mg, 1.87 mmol) の1, 4-ジオキサン溶液 (10 ml) に、6N-HCl (10 ml) を加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をODSカラムクロマトグラフィー (トリフルオロ酢酸/メタノール/水) で精製し、さらにメタノール-水 (pH 7) から結晶化して3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸 (304 mg, 0.815 mmol, 44%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.99 (1H, dd,  $J=8.7$ , 14.2 Hz), 3.18 (3H, m), 3.56 (1H, m), 4.92 (1H, m), 7.31 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J=1.2$ , 8.3 Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.2$  Hz).

## 【0145】

## 実施例47

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩の合成

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸 (9.8 mg, 0.0263 mmol) を逆相HPLC分取 (ODS, トリフルオロ酢酸/

アセトニトリル/水)で精製し、3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩(3.9mg, 0.0080mmol, 30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, dd,  $J=10.0, 12.5\text{ Hz}$ ), 3.20 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=9.2, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.31 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=1.4, 8.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, m).

#### 【0146】

##### 実施例48~59

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸を用いて、実施例11と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

#### 【0147】

##### 実施例48

3-{(2R)-2-[2-(3-クロロフェニル)-(2R)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸 ジブチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.74 (3H, brs), 1.01 (3H, brs), 1.10 (2H, brs), 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.42 (2H, brs), 1.54 (2H, brs), 1.68 (2H, brs), 3.02 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.15-3.31 (4H, m), 3.52 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=1.3, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

## 【0148】

## 実施例 49

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-カルボン酸 (3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.29 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.53 (2H, dt,  $J=7.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 1.69 (1H, m), 3.02 (2H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.27 (2H, m), 3.45 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, m).

## 【0149】

## 実施例 50

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-イル) - ピペリジン-1-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.41-1.65 (6H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.66-3.88 (2H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, dd,  $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), .

## 【0150】

## 実施例 51

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-6-イル) - モルホリン-

## 4-イルメタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=9.4, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J=10.1, 12.5\text{ Hz}$ ), 3.25-3.76 (6H, m), 4.95 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.27 (4H, m), 7.47 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

【0151】

## 実施例 52

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 ((1S) - 1-ヒドロキシメチル-3-メチルブチル) アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.97 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.49-1.57 (4H, m), 3.04 (2H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.27 (2H, m), 3.61 (3H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.66 (1H, m), 4.30 (1H, t,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, dd,  $J=3.2, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.91 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ).

【0152】

## 実施例 53

3- { (2R) - 2 - [ 2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 アミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=9.1, 14.3\text{ Hz}$ ), 3.17 (2H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 4.94 (1H, dd,  $J=3.2, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.35 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, m).

## 【0153】

## 実施例 54

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 メチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.94 (3H, s), 3.03 (2H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.27-3.35 (3H, m), 3.65 (3H, m), 4.94 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.53 (1H, d,  $J=1.5, 8.3\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, m).

## 【0154】

## 実施例 55

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 ジメチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.10-3.35 (6H, m), 3.04 (4H, m), 3.66 (1H, m), 4.93 (1H, dd,  $J=3.2, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, dd,  $J=1.3, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.27 (3H, m), 7.47 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

## 【0155】

## 実施例 56

3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル } - 1H-インドール-6-カルボン酸 エチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (3H, m), 3.46 (2H, q,  $J=7.$

2 Hz), 3.65 (1H, m), 4.94 (1H, dd,  $J=3.2, 10.0$  Hz), 7.35 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.54 (1H, dd,  $J=1.5, 8.3$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.91 (1H, m).

## 【0156】

## 実施例 57

[ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] 酢酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2$  Hz), 3.17 (1H, dd,  $J=10.0, 12.5$  Hz), 3.30 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.20 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.95 (1H, d,  $J=3.1$  Hz, 9.9 Hz), 7.37 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.97 (1H, m).

## 【0157】

## 実施例 58

(2S) -2- [ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.51 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2$  Hz), 3.17 (1H, dd,  $J=12.5$  Hz), 3.20-3.35 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.60 (1H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.93 (1H, d,  $J=3.2$  Hz, 10.0 Hz), 7.37 (4H, m), 7.46 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.96 (1H, m).

## 【0158】

## 実施例59

3-[ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.66 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.16-3.35 (3H, m), 3.66 (1H, m), 3.66 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.27 (4H, m), 7.45 (1H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, m).

## 【0159】

## 実施例60~62

実施例24と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

## 【0160】

## 実施例60

[ (3- { (2R) -2- [2- (3-クロロフェニル) - (2R) -2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボニル) アミノ] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.17 (1H, dd,  $J=10.0, 12.6\text{ Hz}$ ), 3.20-3.35 (2H, m), 3.66 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.95 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}, 10.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (4H, m), 7.47 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=1.5, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, m).

## 【0161】

ジエチルアミド (20.0 mg, 0.0742 mmol) のアセトニトリル溶液 (1.0 ml) に、(R)-N-[2-ベンジルオキシ-5-(2-ヨード-1-トリエチルシリルオキシエチル)フェニル]メタンスルホンアミド (41.1 mg, 0.0742 mmol) を加え、反応容器を密封し110℃で21時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をプレパラティブTLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液/メタノール=50/1) で精製し、3-{(2R)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド (19.2 mg, 0.0272 mmol, 37%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.44 (6H, m), 0.81 (9H, t, J=8.0 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.20 (6H, br), 2.63 (1H, dd, J=5.6, 11.3 Hz), 2.76 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.30 (4H, br), 4.66 (1H, t, J=6.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.1, 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J=1.3, 8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.40 (7H, m), 7.50 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.41 (1H, br).

【0164】

#### 実施例63

3-{(2R)-2-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

3-{(2R)-2-[2-(4-ベンジルオキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)-(2R)-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ]プロピル}-1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド (18.0 mg, 0.0254 mmol) の塩化メチレン溶液 (1.0 ml) に、トリフルオロ酢酸 (100 μl) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に5%炭酸カリウム水

溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して残渣 (19 mg) を得た。残渣のメタノール溶液 (1.0 ml) に、10% Pd-C (50% wet) (5.0 mg (グロス)) を加え、水素気流下 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち減圧濃縮し、残渣を逆相 HPLC 分取 (ODS, トリフルオロ酢酸/アセトニトリル/水) で精製し、3- { (2R) - 2- [ (2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] プロピル} -1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミド・トリフルオロ酢酸塩 (950 mg, 2.22 mmol, 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.14-1.27 (6H, br), 1.30 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.93 (3H, s), 3.01 (1H, dd,  $J=9.2, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.18 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.30 (2H, br), 3.56 (2H, br), 3.66 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, m), 7.66 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ) .

【0165】

#### 参考例 40

3- [ (2R) - 2- (2-ピリジン-3-イル- (2R) - 2- (トリエチルシリルオキシ) エチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミドの合成

(R) - 3- (2-アミノプロピル) -1H-インドール-6-カルボン酸ジエチルアミドを用いて、参考例 38 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.44 (6H, m), 0.81 (9H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.20 (6H, br), 2.70 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.8, 14.2\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, m), 3.30 (4H, br), 4.76 (1H, m

), 6.99 (1H, d,  $J=1.3$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=1.3, 8.1$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=4.9, 8.1$  Hz), 7.41 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.56 (1H, m), 8.44 (1H, br), 8.46 (1H, dd,  $J=1.7, 4.8$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=2.0$  Hz).

【0166】

#### 実施例 64

3-[(2R)-2-(2-ピリジン-3-イルエチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-7-カルボン酸ジエチルアミドの合成

3-[(2R)-2-(2-ピリジン-3-イル-2-(トリエチルシリルオキシ)エチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、実施例 36 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.20 (6H, br), 2.66 (2H, dd,  $J=9.2, 12.2$  Hz), 2.80 (2H, m), 2.87 (2H, d,  $J=3.7, 12.2$  Hz), 3.05 (1H, m), 3.40 (4H, m), 4.54 (1H, dd,  $J=3.6, 9.1$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=1.4, 8.2$  Hz), 7.22 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.64 (1H, dt, 7.9, 1.8 Hz), 8.47 (1H, dd,  $J=1.6, 4.8$  Hz), 8.51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.68 (1H, br s).

【0167】

#### 参考例 41

3-((ジメチルアミノ)メチル)-N,N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

1H-インドール-6-カルボン酸 ジエチルアミドを用いて、参考例 18 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (6H, brs), 2.27 (6H, s), 3.34-3.57 (4H, m), 3.60 (2H, s), 7.11 (1H, dd,  $J=8.1, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, brs), 7.67 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, brs).

## 【0168】

## 参考例42

3- (シアノメチル) -N, N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

3- ( (ジメチルアミノ) メチル) -N, N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例19と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14-1.25 (6H, m), 3.32-3.58 (4H, m), 3.83 (1H, d,  $J=0.9\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.1, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.23-7.24 (1H, m), 7.47 (1H, brs), 7.56 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, brs).

## 【0169】

## 参考例43

(6- ( (ジエチルアミノ) カルボニル) -1H-インドール-3-イル) 酢酸の合成

3- (シアノメチル) -N, N-ジエチル-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例20と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08-1.29 (6H, m), 3.29-3.60 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.22 (1H, d,  $J=1.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.1, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.08 (1H, s).

## 【0170】

## 参考例44

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルの合成

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸を用いて、参考例28と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, brs), 3.35-3.54 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=8.2, 1.3\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.59 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, brs).

#### 【0171】

##### 参考例45

N, N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

(6-((ジエチルアミノ)カボルニル)-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルを用いて、参考例29と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, brs), 1.54 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.25-3.53 (4H, m), 3.90 (2H, td,  $J=6.3, 6.1\text{ Hz}$ ), 7.11-7.13 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, brs).

#### 【0172】

##### 参考例46

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

N, N-ジエチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、参考例24と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11-1.25 (6H, m), 3.31-3.59 (4H, m), 3.76 (2H, dd,  $J=2.4, 0.5\text{ Hz}$ ), 7.07-7.10 (2H, m), 7.42 (1H, m), 7.47 (1H, d,

$J = 8.2 \text{ Hz}$ ),  $9.66 (1\text{H}, \text{brs})$ ,  $9.70 (1\text{H}, \text{t}, J = 2.4 \text{ Hz})$ .

【0173】

実施例 65

N, N-ジエチル-3-(2-((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドの合成

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.15-1.32 (6\text{H}, \text{m})$ ,  $1.23 (3\text{H}, \text{d}, J = 6.1 \text{ Hz})$ ,  $2.50-2.65 (2\text{H}, \text{m})$ ,  $2.80-2.87 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $2.91-2.96 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $3.0-3.09 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $3.38-3.64 (4\text{H}, \text{m})$ ,  $4.03 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$ ,  $6.21 (2\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$ ,  $6.65 (2\text{H}, \text{d}, J = 8.5 \text{ Hz})$ ,  $6.91 (1\text{H}, \text{d}, J = 2.1 \text{ Hz})$ ,  $6.97 (1\text{H}, \text{dd}, J = 8.1, 2.1 \text{ Hz})$ ,  $7.35 (1\text{H}, \text{s})$ ,  $7.39 (1\text{H}, \text{d}, J = 8.1 \text{ Hz})$ ,  $8.30 (1\text{H}, \text{brs})$ .

【0174】

実施例 66

(R)-N, N-ジエチル-3-{2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボキサミドの合成

N, N-ジエチル-3-(2-オキソエチル)-1H-インドール-7-カルボキサミドおよび (R)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノールを用いて、実施例 30 と同様の方法にて表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.26 (6\text{H}, \text{t}, J = 7.1 \text{ Hz})$ ,  $2.65 (1\text{H}, \text{dd}, J = 12.3, 9.2 \text{ Hz})$ ,  $2.90 (1\text{H}, \text{dd}, J = 12.3, 3.6 \text{ Hz})$ ,  $2.92-3.06 (4\text{H}, \text{m})$ ,  $3.54 (4\text{H}, \text{q}, J = 7.1 \text{ Hz})$ ,  $4.65 (1\text{H}, \text{dd}, J = 9.2, 3.6 \text{ Hz})$ ,  $7$

. 03 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J=7.7, 7.5 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.35 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=7.7 Hz), 9.02 (1H, s).

## 【0175】

## 実施例 67

(3- { (2R) - 2 - [2 - (3-クロロフェニル) - (2R) - 2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピル} - 1H-インドール-7-イル) - ピロリジン-1-イル-メタノン・トリフルオロ酢酸塩の合成

実施例 11 と同様の方法にて合成した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.31 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.85-2.03 (4H, m), 3.04 (1H, dd, J=9.2, 14.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J=10.2, 12.6 Hz), 3.24-3.47 (3H, m), 3.68 (4H, m), 4.93 (1H, dd, J=6.7, 10.0 Hz), 7.14 (1H, dd, J=7.4, 7.4 Hz), 7.27-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.9 Hz).

## 【0176】

## 実施例 68

3- {2- [ (1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) - 1- (メチル) エチルアミノ] エチル} - 1H-インドール-7-カルボン酸エチルの合成

窒素気流下、N, N-ジエチル-3- (2- ( (1S, 2R) - 2-ヒドロキシ-2- (4-ヒドロキシフェニル) - 1-メチルエチル) アミノ) エチル-1H-インドール-7-カルボキシアミド (215.5 mg, 0.526 mmol) のアセトニトリル (18 mL) 溶液に、リン酸二ナトリウム (112 mg, 0.789 mmol) を加え、さらに1規定のトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート塩化メチレン溶液 (1.58 mL, 1.58 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液に、飽和重曹水 (18 mL) と炭酸水素ナトリウム (200 mg) を加えてさらに2時間攪拌した。水とクロロホルムを加

えて分配した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール=50:1→5:1）で分離精製して3-{2-[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ] エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸エチル (128.4 mg, 0.336 mmol, 64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.45 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.80-2.86 (1H, m), 2.89-2.97 (3H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 4.45 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.57 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=7.8, 7.5\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.60 (1H, br s).

【0177】

#### 実施例69

3-{2-[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ] エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸の合成

3-{2-[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ] エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸エチル (115 mg, 0.301 mmol) のテトラヒドロフラン (1.0 mL) と水 (5 mL) 溶液に、水酸化リチウム (36 mg, 1.51 mmol) を加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を1規定塩酸水溶液でpH7に調節して溶媒を留去した。残渣を逆相カラム（オクタデシルシリル、水→水-メタノール=10:1→9:1→6:1）で分離して3-{2-[ (1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ] エチル}-1H-インドール-7-カルボン酸 (69.3 mg, 0.195 mmol, 65%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.20–3.26 (2H, m), 3.33–3.43 (3H, m), 5.01 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.75 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.03–7.15 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

【0178】

#### 実施例 70

3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル} -1H-インドール-7-カルボン酸エチルアミドの合成

3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル} -1H-インドール-7-カルボン酸 (29.1 mg, 0.0821 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、エチルアミン塩酸塩 (67 mg, 0.822 mmol) とトリエチルアミン (171  $\mu\text{L}$ , 1.23 mmol) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (WSC I) 塩酸塩 (78.7 mg, 0.411 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt, 55.5 mg, 0.411 mmol) を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけてクロロホルムで分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られる粗生成物を分取TLC (飽和アンモニアクロロホルム溶液-メタノール=20:1) で分離精製して、3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル} -1H-インドール-7-カルボン酸エチルアミド (7.5 mg, 0.0197 mmol, 24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.31 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.68 (1H, qd,  $J=6.3, 6.3\text{ Hz}$ ), 2.76–2.90 (2H, m), 2.97 (1H, dt,  $J=14.3, 5.3\text{ Hz}$ ), 3.02–3.08 (1H, m), 3.57 (2H, qd,  $J=7.3, 5.1\text{ Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.38

(1H, brt,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.56 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=7.8, 7.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.70 (1H, s).

## 【0179】

## 実施例71~74

3- {2- [(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-カルボンをを用いて、実施例11と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

## 【0180】

## 実施例71

(3- {2- [(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-イル)-ピペリジン-1-イル-メタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.50 (2H, brs), 1.70 (4H, m), 3.22 (2H, m), 3.41 (3H, m), 3.75 (4H, brs), 4.99 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (2H, m), 7.14 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.70 (1H, dd,  $J=2.4, 6.9\text{ Hz}$ ).

## 【0181】

## 実施例72

(3- {2- [(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(メチル)エチルアミノ]エチル}-1H-インドール-7-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.22 (2H, m), 3.41 (3H, m), 3.70 (8H, brs), 4.99 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=$

1. 3, 7. 7 Hz) .

【0182】

実施例 7 3

(3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-(メチル) エチルアミノ] エチル} -1H-インドール-7-イル) - (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 08 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2. 93 (3H, s), 3. 29 (4H, m), 3. 39 (3H, m), 3. 50 (4H, b r s), 4. 43 (2H, b r s), 5. 00 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6. 76 (2H, m), 7. 15 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 18 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 28 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7. 31 (1H, s), 7. 78 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ) .

【0183】

実施例 7 4

3- {2- [(1S, 2R) -2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル) -1-(メチル) エチルアミノ] エチル} -1H-インドール-7-カルボン酸ジメチルアミド・トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 08 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2. 98 (3H, b r s), 3. 16 (3H, b r s), 3. 22 (2H, m), 3. 39 (3H, m), 5. 00 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 6. 76 (2H, m), 7. 16 (4H, m), 7. 28 (1H, s), 7. 88 (1H, d d,  $J=1.3, 7.7\text{ Hz}$ ) .

【0184】

実施例 7 5 ~ 7 6

3- [(2R) -2- ((2R) -2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル] -1H-インドール-7-カルボン酸・2トリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 11 と同様の方法にて以下の実施例の化合物を合成した。

【0185】

## 実施例75

{3-[ (2R)-2-( (2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イル  
エチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イル}-ピロリジン-1-  
イル-メタノン・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.90 (2H, m), 2.01 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.34 (2H, m), 3.43 (3H, m), 3.69 (3H, m), 5.25 (1H, dd,  $J=3.0, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.03 (1H, dd,  $J=5.7, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, m), 8.80 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, s).

【0186】

## 実施例76

アゼパン-1-イル-{3-[ (2R)-2-( (2R)-2-ヒドロキシ-2-  
ピリジン-3-イルエチルアミノ) プロピル]-1H-インドール-7-イル}  
メタノン・2トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.57 (4H, m), 1.68 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=9.3, 14.2\text{ Hz}$ ), 3.34 (2H, m), 3.43 (3H, m), 3.69 (3H, m), 3.76 (2H, m), 5.27 (1H, dd,  $J=3.0, 9.9\text{ Hz}$ ), 7.13 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.71 (1H, dd,  $J=2.3, 6.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dd,  $J=5.7, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, m), 8.81 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, s).

【0187】

【発明の効果】

## 試験例

ヒト $\beta 3$ 、 $\beta 2$ 及び $\beta 1$ -受容体刺激試験ヒト $\beta 3$ -受容体刺激作用はSK-N-MC細胞系(恒久的にヒト $\beta 3$ 及びヒ

ト $\beta$ 1受容体を発現した細胞を購入(SK-N-MC細胞、大日本製薬株式会社)を用い、ヒト $\beta$ 2、 $\beta$ 1-受容体刺激作用はTHP-1細胞系(ヒト $\beta$ 2、 $\beta$ 1受容体を共発現した細胞を購入(THP-1細胞、大日本製薬株式会社))を用いて検討した。

供試化合物( $10^{-9}$ ~ $10^{-5}$ M)の $\beta$ 3-刺激作用は、SK-N-MC細胞を96ウェルプレート上に $2 \times 10^4$ 個/ウェルで培養し、3日後ほぼコンフルエントな状態で、サイクリックAMP(cyclic AMP、以下cAMPと略)の産生活性を指標に検討した。このとき、 $\beta$ 1-受容体阻害剤(( $\pm$ )-2-ヒドロキシ-5-(2-((2-ヒドロキシ-3-(4-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ)プロピル)アミノ)エトキシ)ベンズアミドメタンスルホン酸塩、CGP-20712A(Sigma-Aldrich)、 $10^{-6}$ M)存在下で検討した。 $\beta$ 2-刺激作用は、浮遊THP-1細胞 $2.5 \times 10^5$ 個を $\beta$ 1-受容体阻害剤(前記CGP-20712A、 $10^{-6}$ M)存在下で供試化合物で刺激し、 $\beta$ 1-刺激作用は、浮遊THP-1細胞 $2.5 \times 10^4$ 個を $\beta$ 2-受容体阻害剤((R\*, S\*)-( $\pm$ )-1-((2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-4-イル)オキシ)-3-((1-メチルエチル)アミノ)-2-ブタノール塩酸塩、ICI-118551(Sigma-Aldrich)、 $10^{-8}$ M)存在下で供試化合物で刺激して、cAMPの産生活性を指標に検討した。細胞中のcAMP産生量は、ELISA法により測定した。

各化合物の作用強度は、得られた用量反応曲線からEC<sub>50</sub>値( $-\log_{10} EC_{50} = pD_2$ )及び最大活性(intrinsic activity(%))。 $\beta$ 3-刺激作用は $10^{-6}$ Mイソプロテレノール、 $\beta$ 2-刺激作用は $10^{-5}$ Mサルメテロール、 $\beta$ 1-刺激作用は $10^{-5}$ Mイソプロテレノールの反応を100%とする。)を算出し比較した。本発明化合物は、ヒト $\beta$ 3受容体に対して選択的に刺激作用を有することが確認された。

例えば、実施例2の化合物における $\beta$ 3-刺激作用のEC<sub>50</sub>値は48 nMであり、 $\beta$ 1および $\beta$ 2-刺激作用は $10 \mu$ Mまで確認されなかった。

【0188】

式 (I) で表されるインドール誘導体およびその薬学的に許容される塩は優れた  $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、例えば肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患、頻尿、尿失禁、うつ病、胆石、または胆道運動亢進に起因する疾患の治療剤として有用である。

【書類名】

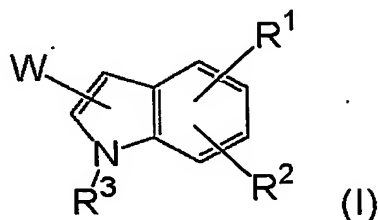
要約書

【要約】

【課題】  $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有し、肥満症等の治療剤として有用な化合物を提供する。

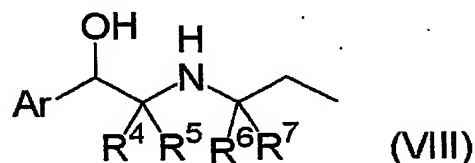
【解決手段】 式(1)：

【化1】



〔式中、 $R^1$ は置換もしくは無置換の低級アルキル基等を、 $R^2$ は水素原子等を、 $R^3$ は水素原子等を、 $W$ は2位または3位に結合している下記式(VIII)：

【化2】



(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は水素原子等を、 $Ar$ はフェニル基等を表す)で表される基を表す]

で表されるインドール誘導体または薬学的に許容されるその塩。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-171400
受付番号	50200853533
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 6月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 6月12日

次頁無

特願 2002-171400

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名

住友製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**